A 26771 B

EINE PHOTOCHEMISCHE ALTERNATIVE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich Chemie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

von
KLAUS WAGNER
aus
Blaubeuren

Frankfurt am Main
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0024

A 26771 B

EINE PHOTOCHEMISCHE ALTERNATIVE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER NATURWISSENSCHAFTEN

vorgelegt beim Fachbereich Chemie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu
Frankfurt am Main

von

KLAUS WAGNER

aus

Blaubeuren

Frankfurt am Main

1984

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Chemie
der J. W. Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

Dekan: Prof. Dr. E. Fries
Erster Berichterstatter: Prof. Dr. G. Quinkert
Zweiter Berichterstatter: Prof. Dr. H. Kessler

Tag der Promotion: 12. Juli 1984

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. G. Quinkert in der Zeit von November 1980 bis Februar 1984 durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. G. Quinkert gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas, für die guten experimentellen Möglichkeiten zu seiner Bearbeitung sowie für vielseitige Anregungen und Diskussionen.

Für stete Hilfsbereitschaft und gute Zusammenarbeit danke ich allen Mitarbeitern und Angestellten des Arbeitskreises sowie der instrumentalanalytischen Abteilung.

Ferner gebührt mein aufrichtiger Dank Herrn Dr. F. Adam, Herrn Dr. G. Fischer und Herrn Dipl. Chemiker P. Nagler für ihre motivierenden Diskussionsbeiträge.

Dem Verband der Chemischen Industrie danke ich für die großzügige Gewährung eines Promotionsstipendiums.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	DAS MAKROLID-ANTIBIOTIKUM A 26771 B	4
2.1.	Isolierung und Strukturaufklärung	4
2.2.	Synthetische Bearbeitungen	5
2.2.1.	Nicht oder gering stereoselektive Synthesen .	6
2.2.1.1.	T.A. Hase und E.-L. Nylund - A 26771 B-Methylester	6
2.2.1.2.	Der Synthesegang von H. Takei et al.	8
2.2.1.3.	Die Syntheseroute von M. Asaoka et al.	10
2.2.1.4.	Die Synthese von B.M. Trost und S.J. Brickner	11
2.2.1.5.	Der Syntheseweg von T. Fujisawa	13
2.2.2.	Bestimmung der absoluten Konfiguration durch enantioselektive chiral-pool-Synthese	15
3.	DIE PHOTOCHEMISCHE ALTERNATIVE	21
3.1.	Synthesekonzeption	21
3.2.	Syntheseausführung	24
3.2.1.	Das 2,6-überbrückte 2,4-Cyclohexadienon rac-50 aus Cyclododecanon	24
3.2.2.	Das höhere homologe 2,4-Cyclohexadienon rac-66	29
3.2.2.1.	Ringerweiterung von Cyclododecanon zu Cyclotridecanon	29
3.2.2.2.	Gewinnung des überbrückten 2,4-Cyclohexadienons rac-66	31
3.2.3.	Der photochemische Schlüsselschritt	33
3.2.4.	Funktionalisierung des Photoproduktes rac-67	38
3.2.4.1.	Funktionalisierung an C-4	38

3.2.4.2. Methylierung an C-14 42

3.2.4.3. Modifizierung der C-5-Seitenkette und Baeyer-Villiger-Oxidation zum Lakton 51

4. ZUSAMMENFASSUNG 57

5. EXPERIMENTELLER TEIL 59

5.0. Allgemeine experimentelle Bedingungen 59

5.1. Darstellung des 2,4-Cyclohexadienons rac-50 . 61

5.1.1. Darstellung von 1-(4-Morpholinyl)-cyclododecen (44) 61

5.1.2. Darstellung eines Gemisches aus 15-(4-Morpholinyl)-bicyclo{9.3.1}pentadec-1(15)-en-12-ol und 15-(4-Morpholinyl)-bicyclo{9.3.1}pentadec-11(15)-en-12-ol (rac-46) 63

5.1.2.1. Darstellung von 1-(4-Morpholinyl)-16-oxa-bicyclo{10.4.0}hexadec-14-en (rac-45) 63

5.1.2.2. Isomerisierung von rac-45 zu rac-46 64

5.1.2.3. Routineverfahren zur Gewinnung von rac-46 aus 44 66

5.1.3. Darstellung von 12-Hydroxy-bicyclo{9.3.1}pentadecan-15-on (rac-47) 67

5.1.4. Darstellung von Bicyclo{9.3.1}pentadec-11-en-15-on (rac-48) 68

5.1.5. Darstellung von Bicyclo{9.3.1}pentadeca-1(15), 11,13-trien-15-ol (49) 69

5.1.6. Darstellung von 1-Acetoxy-bicyclo{9.3.1}pentadeca-11,13-dien-15-on (rac-50) 72

5.2. Die Photoreaktion des 2,4-Cyclohexadienons rac-50 76

5.2.1. IR-spektroskopischer Nachweis des dienylketenischen Transienten bei tiefer Temperatur . 76

5.2.2. UV-spektroskopischer Nachweis des dienylketenischen Transienten bei tiefer Temperatur . 77

5.2.3. Formalkinetische Untersuchungen in Methanol bei Raumtemperatur 79

5.2.3.1. Mit 365 nm-Licht 79

5.2.3.2. Mit 313 nm-Licht 80

5.2.4. Präparative Bestrahlungen 84

5.2.4.1. In Methanol zu (2Z,4E)-5-Acetoxy-1-methoxycarbonyl-cyclotetradeca-2,4-dien (rac-67) ... 84

5.2.4.2. In tert.-Butanol zu (2Z,4E)-5-Acetoxy-1-tert.-butoxycarbonyl-cyclotetradeca-2,4-dien (rac-69) und (1ξ,3Z)-5-Acetoxy-1-tert.-butoxycarbonyl-cyclotetradeca-1,3-dien (rac-70) 87

5.3. Darstellung und Photoreaktion des 2,4-Cyclohexadienons rac-66 90

5.3.1. Darstellung von Cyclotridecanon (56) aus Cyclododecanon (43) 90

5.3.1.1. Darstellung des Monotosyldiols rac-59 für die Wagner-Meerwein-Umlagerung zum Keton 56 90

5.3.1.1.1. Darstellung von Methylencyclododecan (57) ... 90

5.3.1.1.2. Darstellung von 1-Hydroxy-1-hydroxymethyl-cyclododecan (rac-58) 92

5.3.1.1.3. Darstellung von 1-Hydroxy-1-(para-toluolsulfonyloxy)methyl-cyclododecan (rac-59) 94

5.3.1.2. Der Diazomethan-Weg 95

5.3.1.2.1. Darstellung von (Cyan-ethoxycarbonyl-methylen)-cyclododecan (53) 95

5.3.1.2.2. Ringerweiterung zu Cyclotridecanon (56) 97

5.3.2. Darstellung von 1-(4-Morpholinyl)-cyclotridecen (60) 98

5.3.3. Darstellung eines Gemisches aus 16-(4-Morpholinyl)-bicyclo{10.3.1}hexadec-1(16)-en-13-ol und 16-(4-Morpholinyl)-bicyclo{10.3.1}hexadec-12(16)-en-13-ol (rac-62) 100

5.3.4. Darstellung von 13-Hydroxy-bicyclo{10.3.1}-

hexadecan-16-on (rac-63) 102

5.3.5. Darstellung von Bicyclo{10.3.1}hexadeca-12-en-16-on (rac-64) 103

5.3.6. Darstellung von Bicyclo{10.3.1}hexadeca-1(16),12,14-trien-16-ol (65) 104

5.3.7. Darstellung von 1-Acetoxy-bicyclo{10.3.1}-hexadeca-12,14-dien-16-on (rac-66) 106

5.3.8. Präparative Bestrahlung des Dienons rac-66 in Methanol zu (2Z,4E)-5-Acetoxy-1-methoxycarbonyl-cyclopentadeca-2,4-dien (rac-68) 108

5.4. Funktionalisierung des Bestrahlungsbausteines rac-67 112

5.4.1. Funktionalisierung des Zentrums C-4 112

5.4.1.1. Darstellung von (2E)-4t-Bromo-5r-methoxycarbonyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-71) 112

5.4.1.2. Darstellung von (2E,4Z)-5-Methoxycarbonyl-cyclotetradeca-2,4-dien-1-on (72) 114

5.4.1.3. Darstellung von (3Z)-Hydroxymethyl-cyclotetradec-3-en-1-on (rac-73) 116

5.4.1.4. Darstellung von (2E)-4t-Hydroxy-5r-hydroxymethyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-75) 118

5.4.1.4.1. Stereoselektivität durch Komplexierung (Henbest-Effekt) 118

5.4.1.4.1.1. Darstellung von 3t,4t-Epoxy-5r-hydroxymethyl-cyclotetradecan-1-on (rac-74) 118

5.4.1.4.1.2. Isomerisierung des Epoxides rac-74 zum Diol rac-75 120

5.4.1.4.1.3. Routineverfahren zum Diol rac-75 aus rac-73 . 122

5.4.1.4.2. Stereoselektivität durch sterische Abschirmung 123

5.4.1.4.2.1. Darstellung von (3Z)-5-(tert.-Butyldimethyl-siloxy)methyl-cyclotetradec-3-en-1-on (rac-76) 123

5.4.1.4.2.2. Darstellung von (2E)-5r-(tert.-Butyldimethylsiloxy)methyl-4t-hydroxy-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-77) 125

5.4.1.4.2.3. Darstellung des Diols rac-75 durch fluoridinitiierte Spaltung des Silylethers von rac-77 128

5.4.1.5. Darstellung von (2E)-4t,15-{(1'-Methylethyliden)-bis(oxy)}-5r-methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-78) 130

5.4.2. Das Lakton rac-88 132

5.4.2.1. Methylierung von rac-76 zu (3Z)-5r-(tert.-Butyldimethylsiloxy)methyl-2ξ-methyl-cyclotetradec-3-en-1-on (rac-79) 132

5.4.2.2. Darstellung von (2E)-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-(tert.-butyldimethylsiloxy)methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-80) 134

5.4.2.3. Methylierung des Ketons rac-80 136

5.4.2.3.1. Darstellung von (2E)-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-(tert.-butyldimethylsiloxy)methyl-14c-methyl-cyclotetradec-2-en-1-on und (2E)-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-(tert.-butyldimethylsiloxy)methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-81/rac-82) 136

5.4.2.3.2. NOE-Messungen von rac-80, rac-81 und rac-82 . 139

5.4.2.4. Darstellung von 4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-(tert.-butyldimethylsiloxy)methyl-14ξ-methyl-cyclotetradecan-1-on (rac-87) 139

5.4.2.5. Darstellung von 5t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-6r-(tert.-butyldimethylsiloxy)methyl-15ξ-methyl-1-oxa-cyclopentadecan-2-on (rac-88) 141

5.4.3. Das Lakton rac-96 mit modifizierter C-5-Seitenkette 143

5.4.3.1. Darstellung von (3Z)-Formyl-cyclotetradec-3-en-1-on (rac-89) 143

5.4.3.2. Darstellung von (2E)-4t-Hydroxy-5r-(triphenylmethoxy)methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-83) 145

5.4.3.3. Darstellung von (2E)-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-(triphenylmethoxy)methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-84) 147

5.4.3.4. Methylierung von rac-84 149

5.4.3.4.1. Darstellung von (2E)-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-(triphenylmethoxy)methyl-14c-methyl-cyclotetradec-2-en-1-on und (2E)-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-(triphenylmethoxy)methyl-14t-methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-85/rac-86) 149

5.4.3.4.2. Equilibrierung von rac-85 und rac-86 153

5.4.3.4.3. NOE-Messungen von rac-85 und rac-86 154

5.4.3.5. Separate Darstellung von (2E)-4t-(tert.Butyldimethylsiloxy)-5r-hydroxymethyl-14c-methyl-cyclotetradec-2-en-1-on bzw. (2E)-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-hydroxymethyl-14t-methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-90/rac-91) 155

5.4.3.6. Darstellung von (2E)-5r-Acetyl-4t-(tert.-butyldimethylsiloxy)-14ξ-methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-94) 158

5.4.3.6.1. Darstellung von Methyl-titan-triisopropoxid . 158

5.4.3.6.2. Oxidation des Alkohols rac-90 zum Aldehyd rac-92 159

5.4.3.6.3. Chemoselektive Methylierung des Aldehydes rac-92 mit Methyl-titan-triisopropoxid 161

5.4.3.6.4. Oxidation der Alkohole rac-93 zum Methylketon rac-94 162

5.4.3.7. Darstellung von 5r-Acetyl-4t-(tert.-butyldimethylsiloxy)-14ξ-methyl-cyclotetradecan-1-on (rac-95) 165

5.4.3.8. Darstellung von 6r-Acetyl-5t-(tert.-butyldimethylsiloxy)-15ξ-methyl-1-oxa-cyclopentadecan-2-on (rac-96) 167

LITERATURVERZEICHNIS 170

REGISTRIERNUMMERNVERZEICHNIS 180

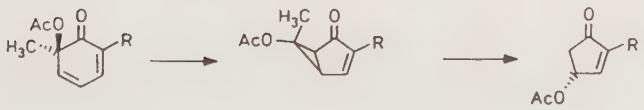
1. EINLEITUNG

Die Natur liefert dem synthetisch tätigen Chemiker ständig neue Zielmoleküle. Bisher vernachlässigte oder gar unbekannte Verbindungsklassen regen zur Erweiterung des verfügbaren Instrumentariums an. Photochemische Methoden sind nicht zuletzt deshalb interessant, weil sie oft synthetisch wertvolle Verbindungen produzieren können, die thermisch nicht oder nur schwer zugänglich sind [1].

Es ist das Leitmotiv unseres Laboratoriums, präparativ nutzbare Photoreaktionen dem Härtetest der Naturstoffsynthese auszusetzen.

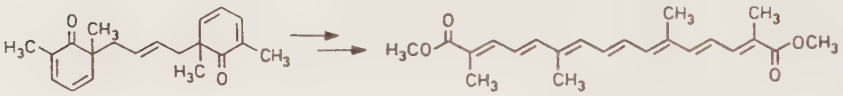
Das komplette Steroidgerüst durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion eines geeigneten Photoenols während der asymmetrischen Synthese von natürlichem Östron [2] aufzubauen, ist hierfür ein Beispiel.

Die Photoisomerisierung linear konjugierter Cyclohexadienone [3] zu Bicyclo{3.1.0}hex-3-en-1-onen ist zur Herstellung eines Prostaglandinbausteins [4] benutzt worden (s. Schema 1).



Schema 1

Die photochemische Überführung von 2,4-Cyclohexadienonen in Hexadiensäurederivate fand in einer effizienten Synthese des terpenoiden Lebensmittelfarbstoffs Dimethylcrocetin [5] Verwendung (s. Schema 2). Der primär entstandene dienylketenische Phototransient addierte als Lösungsmittel verwendetes Methanol.



Dimethylcrocetin

Schema 2

Eine intramolekulare Variante dieser Addition eines protischen Nukleophils an das zwischendurch auftretende Keten führt zu synthetisch interessanten Makrolidgerüsten [6] (s. Schema 3).

Schema 3

Makrolide sind meistens durch abschließende Cyclisierung eines entsprechend substituierten offenkettigen Vorläufers gewonnen worden. Maßnahmen der Stereoselektion gelten dem konformationell flexiblen seco-Isomeren. Eine bedenkenswerte Alternative

baut das makrocyclische Grundgerüst frühzeitig im Synthesegang auf und nimmt die stereostrukturellen Eingriffe an einem konformationell rigiden Substrat vor. Die bislang publizierten Erfahrungen zeigen, daß die letztere Version Erfolge verspricht (vgl. Abschnitt 3.2.4.2.).

In der vorliegenden Arbeit wird ausführlich diskutiert, wie sich das Makrolidsystem A 26771 B stereokontrolliert aus einem makrocyclischen Baustein synthetisieren läßt. Zur Herstellung eines geeigneten Grundkörpers werden die photochemische Isomerisierung eines 2,6-überbrückten 2,4-Cyclohexadienons sowie die Adduktbildung des resultierenden Dienylketens benutzt.

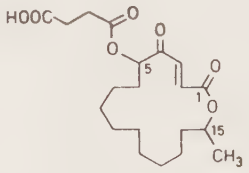
2. DAS MAKROLID-ANTIBIOTIKUM A 26771 B

2.1. Isolierung und Strukturaufklärung

A 26771 B bezeichnet ein Antibiotikum aus der Familie der Makrolide. Seine Isolierung und Konstitutionsaufklärung konnte erstmals 1975 von K.H. Michel und Mitarbeitern beschrieben werden [7].

Aus aerob fermentierten Spaltpilzen des Stammes Penicillium Turbatum (Westling) gewannen die Autoren einen antibiotisch und antifungal wirksamen Extrakt, dessen Auftrennung die Charakterisierung der wichtigsten Inhaltstoffe erlaubte. Dabei stellte sich als wesentlichster Bestandteil der sogenannte Faktor B heraus; er hemmt das Wachstum von gram-positiven Bakterien, Mycoplasma und Pilzen.

Chemische und spektroskopische Untersuchungen ordnen dem Wirkstoff mit der Summenformel $C_{20}H_{30}O_7$ die nachfolgende Konstitution zu:

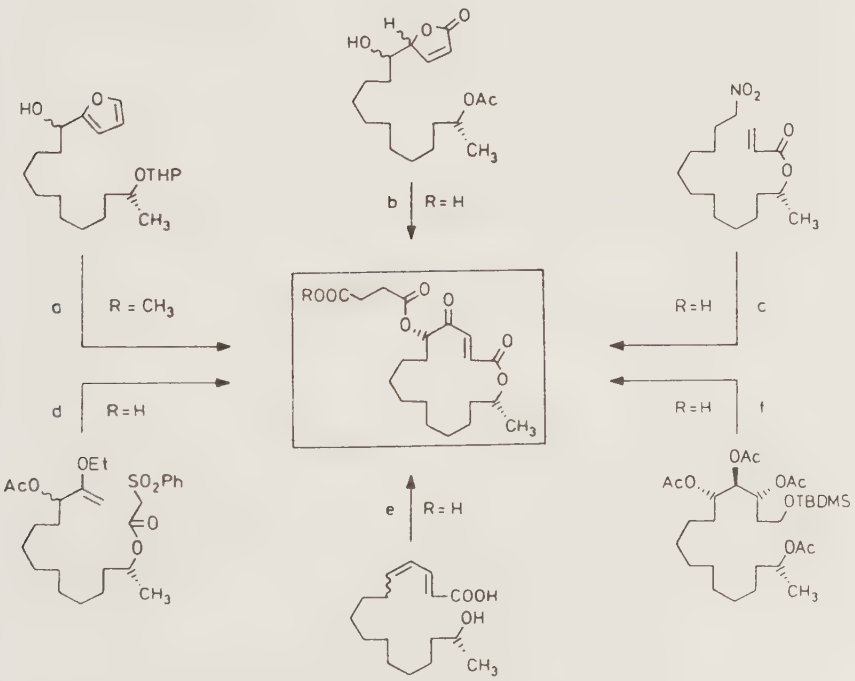


Der Grundkörper, ein α,β-ungesättigtes 16-gliedriges Lakton, trägt an C-4 eine Carbonylfunktion, an C-5 eine Bernsteinsäurehalbesterseitenkette sowie eine Methylgruppe an C-15. Weder die relative noch die absolute Konfiguration der beiden Asymmetrie-

zentren wurde jedoch von K.H. Michel et al. bestimmt.
Erst die Totalsynthese von (-)-A 26771 B der japanischen Arbeitsgruppe von K. Tatsuta komplettierte die Strukturaufklärung und wies den asymmetrischen Zentren ihre absolute Konfiguration (5S, 15R) zu (vgl. Abschnitt 2.2.2.).

2.2. Synthetische Bearbeitungen

In knapper Form skizziert Schema 4 die literaturbekannten



Schema 4

Syntheserouten.

Durch das Zusammenfügen von geeigneten C-11-Bausteinen und kleinen, stark funktionalisierten Verbindungen wie Furfural (Weg a), 2-Siloxyfuran (Weg b), Acrylsäure und Nitromethan (Weg c), Benzolsulfonylessigsäure und Ethylvinylether (Weg d) sowie β-Ethinyl-β-propiolakton (Weg e) werden gradlinig die offenkettigen Präzielverbindungen angesteuert. Verschiedene Cyclisierungsmethoden erzeugen dann die makrocyclischen Laktone, deren Überführung in die Zielkonstitution stets unter Bildung diastereomerer racemischer Gemische erfolgt.

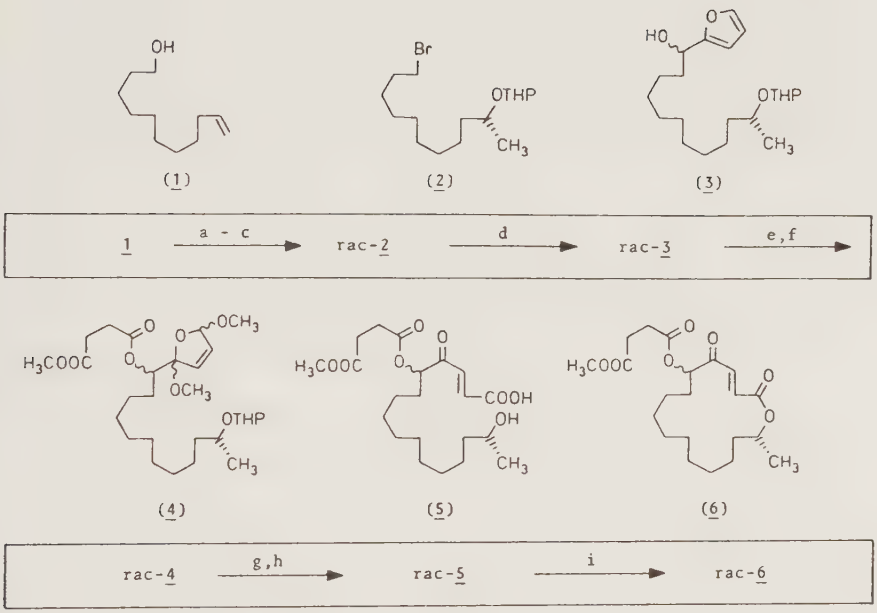
Zu nur einem Stereoisomeren führend, doch vergleichsweise aufwendig präsentiert sich dagegen die "chiral-pool"-Synthese basierend auf D-Glucose und 1,6-Hexandiol (Weg f).

2.2.1. Nicht oder gering stereoselektive Synthesen

2.2.1.1. T.A. Hase und E.-L. Nylund - A 26771 B-Methylester -

Vier Jahre nach der ersten Mitteilung über die Entdeckung des Wirkstoffes stellen T.A. Hase und E.-L. Nylund die erste synthetische Bearbeitung [8] vor. Der eingeschlagene Weg (s. Schema 5) führt aber nur zu einem Gemisch aller (2E)-konfigurierten Stereoisomeren des A 26771 B-Methylesters.

Als Edukt dient den Autoren das käufliche oder aus der 10-Undecensäure leicht zugängliche 10-Undecenol (1). Überführung des



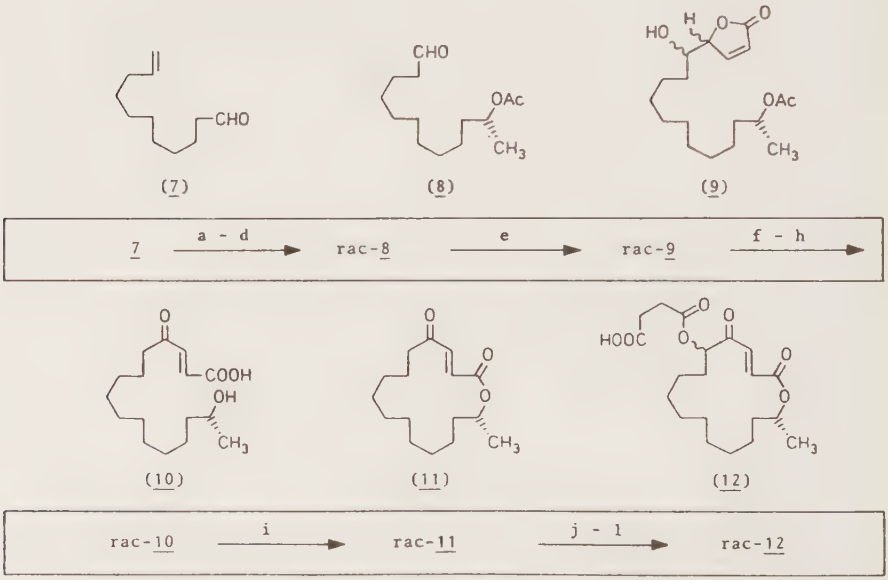
a: Br_2, PPh_3, DMF (89%); b: $Hg(OAc)_2$, MeOH, 25°C, 2h (83%); c: DHP (77%); d: Mg, $BrCH_2CH_2Br$, Furfural (63%); e: Bernsteinsäureanhydrid, Pyr, 70°C, 48h; CH_2N_2, Et_2O (92%); f: Br_2, Na_2CO_3, MeOH, -10°C (83%); g: H_2O/HOAc/THF = 1:2:2, 60°C (28%); h: $NaClO_2$, Resorcinol, H_2O, pH 3.9, 20°C, 45 min (69%); i: PPh_3, DEAD (8%)

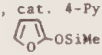
Schema 5

Alkohols in das Bromid, Oxymercurierung und Veretherung des gebildeten Alkohols ergibt das Bromid rac-2. Grignard-Reaktion dieses Bausteins mit Furfural liefert den Alkohol rac-3, der nacheinander mit Bernsteinsäureanhydrid und Diazomethan verestert wird. Oxidative Addition von Methanol an das Furanderivat, hydrolytische Öffnung des erhaltenen Dihydrofurans rac-4 unter gleichzeitiger Spaltung des Tetrahydropyranylethers sowie

Oxidation des Aldehyds zur Carbonsäure erzeugen die anvisierte Präzielverbindung rac-5. Die Laktonisierung nach der Mitsunobu-Methode [9] führt in einer Ausbeute von 8% und somit in einer Gesamtausbeute von 0.4% zu dem erwähnten Stereoisomerengemisch rac-6. NMR-spektroskopisch ließ sich ein Verhältnis von 3:2 zugunsten der natürlich vorkommenden relativen Konfiguration nachweisen.

2.2.1.2. Der Synthesegang von H. Takei et al.



a: MeLi; b: Ac_2O, cat. 4-Pyrrolidinopyridin (PPY) (a,b 98%); c: B_2H_6, H_2O_2-NaOH (84%); d: PCC (83%); e:  $SnCl_4$, CH_2Cl_2, -78°C → 0°C (84%); f: Ac_2O, NEt_3, PPY, CH_2Cl_2, RT (95%); g: NaOH, H_2O/MeOH, RT; h: 2-Pyridinthiol, PhH, RT (g,h 74%); i: PPh_3, DEAD, THF, -20°C (37%) oder $ClCH_2CH_2Cl$, DMF-dineopentylacetal, Rf1, 1h (39%); j: Me_3SiCl, NEt_3, CH_2Cl_2, RT; k: $Pb(O_2CCH_2CH_2CO_2CH_2CH_2SiMe_3)_4$ (40%); l: CF_3COOH (100%)

Schema 6

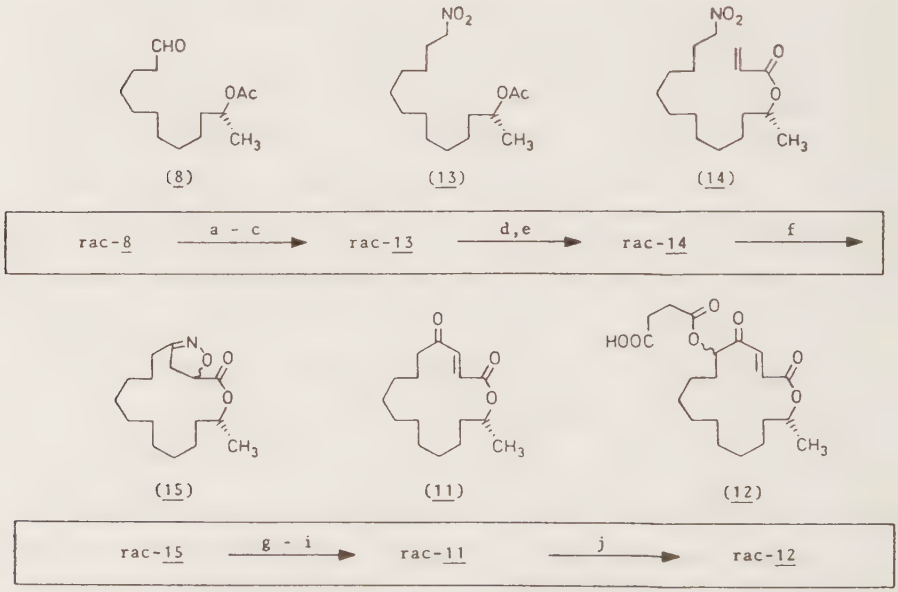
Mit gleichermaßen geringer Lenkung der relativen Stereochemie führen die Arbeiten von H. Takei bzw. M. Asaoka und Mitarbeitern [10,11] zum Ziel (s. auch Abschnitt 2.2.1.3.). Präzielverbindung ist in beiden Fällen das Lakton rac-11, dem die Bernsteinsäurehalbesterseitenkette und damit das zweite Chiralitätszentrum fehlt.

Ausgehend von 10-Undecenal (7) erhalten die Autoren nach der Einwirkung von Methyllithium, Acetylierung der entstandenen Hydroxylgruppe, Hydroborierung und Oxidation des resultierenden Alkohols den Aldehyd rac-8 (Schema 6). An dieser Stelle verzweigt sich der Gang der beiden Synthesen.

Die zunächst publizierte Synthese fährt mit der lewissauer katalysierten Kondensation des Aldehyds rac-8 und Trimethylsiloxyfuran fort (Schema 6). Anschließende Dehydratisierung sowie Öffnung des Alkylidenbutenolides mit begleitender Abspaltung der Acetatschutzgruppe macht die zur Cyclisierung notwendige ω-Hydroxycarbonsäure rac-10 zugänglich. Die Laktonisierung gelingt den Autoren sowohl mit der Mitsunobu- [9] als auch mit der DMF-Acetal-Methode nach Vorbrüggen [12], wobei beide Verfahren das Lakton rac-11 mit vergleichbaren Ausbeuten liefern. Zur Einführung der fehlenden Bernsteinsäurehalbesterseitenkette wird der Trimethylsilylenolether von rac-11 mit Blei-tetrakis-(bernsteinsäure-β-trimethylsilylethylester) umgesetzt. Nach der abschließenden Spaltung der Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure fällt ein Stereoisomerengemisch des erwünschten Naturstoffes in einer Gesamtausbeute von 7% an.

2.2.1.3. Die Syntheseroute von M. Asaoka et al.

In einer zweiten Variante verwirklicht dieses japanische Team ein für Makrolidsynthesen ungewöhnliches Konzept (Schema 7). Als Schlüsselreaktion sieht es die Cyclisierung durch eine intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition vor, die bereits erfolgreich in einer Synthese von (±)-Pyrenophorin [13] eingesetzt wurde. Dabei werden ω-Nitroacrylsäureester mit p-Chlorphenylisocyanat behandelt, wobei das erzeugte Nitriloxid an die



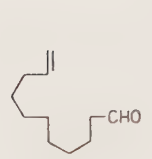
a: $MeNO_2$, KF, Isopropanol, RT; b: Ac_2O, DMAP, Et_2O, RT; c: $NaBH_4$, EtOH, RT (a-c 58%); d: NaOH; e: $H_2C{=}CHCOCl$, Dimethylanilin, PhH (d,e 81%); f: p-Chlorphenylisocysanat, NEt_3, PhH, 60-65°C, 36h (50%); g: Pd/C, H_2, EtOH/HOAc/H_2O = 15:2:1, RT; h: $(CF_3CO)_2O$; DMAP, MeCN, RT; i: NEt_3, CH_2Cl_2, RT (g-i 73%); j: siehe j-l in Schema 6

Schema 7

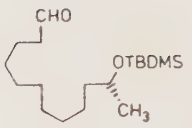
C-C-Doppelbindung des Acrylsystems addiert und die beiden möglichen Isoxazoline bildet.
Der zu dieser Cyclisierung benötigte ω-Nitroacrylsäureester rac-14 wird aus dem bereits erwähnten Aldehyd rac-8 (s. Schema 6) durch Kettenverlängerung mit Nitromethan, Acetylierung der entstehenden Hydroxylfunktion, nachfolgender reduktiver Entfernung dieses Acetats [14] sowie Freisetzen der späteren C-15-Alkoholfunktion aus dem Acetat und Veresterung mit Acrylsäurechlorid erhalten (s. Schema 7). Bei der anschließenden Cyclisierung beobachten die Autoren ausschließlich das 3,5-disubstituierte Isoxazolin rac-15. Durch Hydrierung in wäßrig saurem Medium gefolgt von Trifluoracetylierung sowie Eliminierung fällt das angestrebte Lakton rac-11 an. Die Komplettierung der Synthese gelingt entlang des beschriebenen Weges (s. Schema 6) in einer Gesamtausbeute von 4.7%.

2.2.1.4. Die Synthese von B.M. Trost und S.J. Brickner

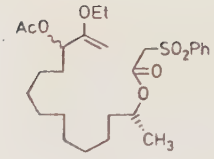
In einer 1983 erschienenen Publikation stellen B.M. Trost und S.J. Brickner als Alternative eine Übergangsmetall-katalysierte Cyclisierung vor [15]. Die Palladium-katalysierte, intramolekulare Addition eines β-Ketosulfones an ein Allylacetat schließt den 16-gliedrigen Ring des Naturstoffes (s. Schema 8).
Mit Hilfe einfacher, effektiver Reaktionsschritte gewinnen die Autoren aus 10-Undecenal (7) durch Grignard-Reaktion mit Methylmagnesiumjodid sowie Silylierung des erzeugten Alkohols, Hydroborierung und Oxidation den Aldehyd rac-16. Umsetzung mit lithiiertem Ethylvinylether, Acetylierung des Allylalkohols ge-



(7)

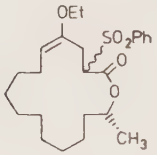


(16)

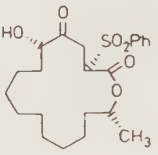


(17)

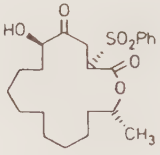
7 —a - d→ rac-16 —e - h→ rac-17 —i→



(18)

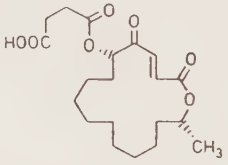


(19)

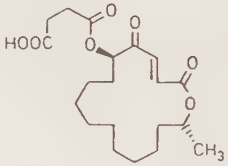


(20)

rac-18 —j→ rac-19 + rac-20 = (3 : 1) —k,l→



(21)



(22)

rac-21 + rac-22 = (3 : 1)

a: MeMgJ, Et_2O, Rfl, 10 min, RT, 10 min; b: TBDMS-Cl, Imidazol, DMF, 35°C, 2h (a,b 97%); c: $BH_3 \cdot Me_2S$, $Me_2C{=}CHMe$, -5°C → 0°C, 1.5h; THF, 0°C, 1h; Lsg. zu Olefin, 0°C, 2h; EtOH, 3N NaOH, → RT, 30% H_2O_2, 25°C, 30 min, 55°C, 30 min; d: Rohprod., PCC, CH_2Cl_2, Rfl, 2h, RT, 1.5h; e: Rohprod., 5 eq. EtO-CH=CH_2, THF, -78°C, 1.4 eq. t-BuLi, → RT, 20 min; f: Rohprod., Ac_2O, Pyr, 22°C, 15h (c-f 69%); g: 3 eq. TBAF, THF, RT, 69h, MPLC (72%); h: DCC, $PhSO_2CH_2COOH$, DMAP, THF, RT,41h, MPLC (69%); i: Substrat (c = 0.0032 - 0.009 molar), O,N-bis-(trimethylsilyl)acetamid, THF, Rfl, Zugabe zu 6-7 mol% $Pd(PPh_3)_4$, 12-13 mol% 1.3-bis(diphenylphosphino)propan oder 13-18 mol% 1.4-bis(diphenylphosphino)butan, PhMe oder THF, Rfl, 16-21h, MPLC (56-66%); j: cat. OsO_4, 2 eq. NMO, Aceton/H_2O = 4:1, 20°C, 16h (Roh 72%); k: 2 eq. Bernsteinsäureanhydrid, DMAP, CH_2Cl_2, 25°C, 23h; l: TBAF, THF, RT, 3h (Roh 95%)

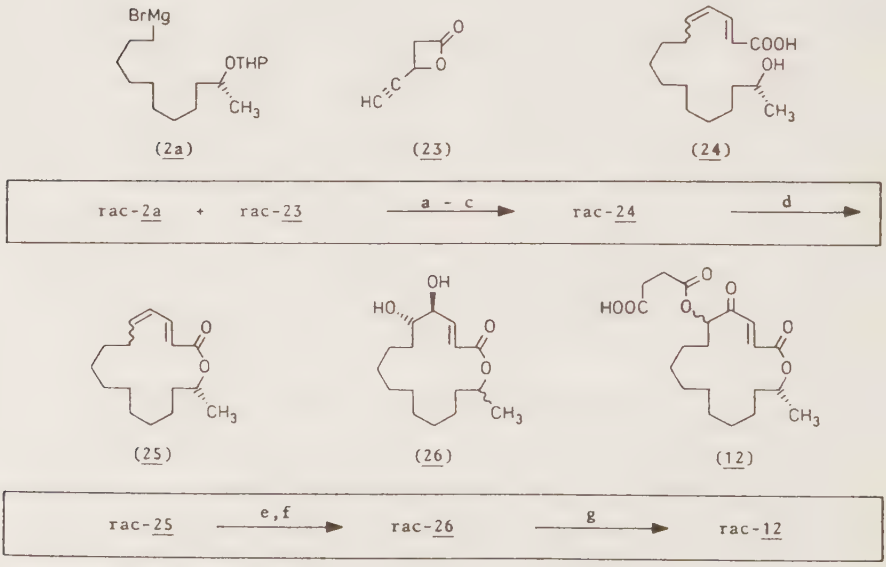
Schema 8

folgt von der selektiven Abspaltung der Silyletherschutzgruppe und nachfolgende Veresterung mit Benzolsulfonylessigsäure liefert den zur Cyclisierung geeigneten Vorläufer rac-17 als Stereoisomerengemisch. Die anschließende Cyclisierung verläuft unter Verwendung verschiedener Palladium-Phosphin-Komplexe in 56 - 66% Ausbeute und bildet ein Gemisch der beiden diastereomeren racemischen Laktone rac-18 mit einem invarianten cis/trans-Verhältnis von 1:9 (bezügl. C-2 und C-15). Die folgende 1,2-Bishydroxylierung der enolischen Doppelbindung mit Osmiumtetroxid erfolgt überwiegend von der α-Seite und ergibt ein Gemisch der Diastereomeren rac-19 und rac-20 in einem Verhältnis von 3:1 zugunsten des cis-Isomeren bez. C-5 und C-15 [16]. Nach der Veresterung mit Bernsteinsäureanhydrid und der basisch katalysierten Eliminierung der Sulfonylgruppe isolieren die Autoren den Naturstoff und sein Diastereomeres in Form der racemischen Gemische rac-21 bzw. rac-22. Dabei überwiegt die natürlich vorkommende cis-Konfiguration rac-21 mit 3:1. Je nach Cyclisierungsverfahren ergibt sich unter Berücksichtigung einiger Rohausbeuten eine Gesamtausbeute von 10.8 - 12.8%.

2.2.1.5. Der Syntheseweg von T. Fujisawa et al.

Der jüngste Weg zur Darstellung des Laktongrundkörpers stammt von T. Fujisawa und Mitarbeitern [17], die die Zentren C-1 bis C-5 des Naturstoffes aus dem Acetylen rac-23 rekrutieren (Schema 9). Das durch Grignard-Reaktion von rac-2a mit dem erwähnten Acetylen entstehende Allen macht nach Isomerisierung der β,γ-stän-

digen Doppelbindung sowie Spaltung des Tetrahydropyranylethers die cyclisierbare ω-Hydroxycarbonsäure rac-24 zugänglich. Laktonisierung nach der Yamaguchi-Methode [18], selektive Epoxidierung der γ,δ-Doppelbindung sowie saure Hydrolyse dieses Oxirans liefert das trans-Diol rac-26, das als C-15-Epimerengemisch mit einem Verhältnis von 1:1 vorliegt. Die weiteren Umformungen folgen der Reaktionssequenz von K. Tatsuta et al. (s. Schema 13), die zudem eine chromatographische Diastereomerentrennung der Acetonide des Diols rac-26 erlaubt [19].



Edukt rac-2a siehe Schema 5; a: 2 mol% CuJ, THF:Me_2S = 20:1, -78°C, 1h; b: HCl, MeOH; c: 2N KOH, H_2O, erhitzen (85%); d: s. Schema 14 (Cycl. nach Yamaguchi), (4Z):(4E) = 96:4 (91%); e: MCPBA (91%); f: 20% $HClO_4$, aq. Dioxan, RT (69%); g: vgl. Schema 13

Schema 9

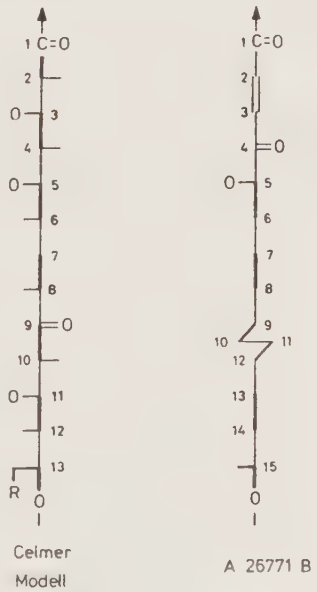
2.2.2. Bestimmung der absoluten Konfiguration durch enantioselektive "chiral-pool"-Synthese

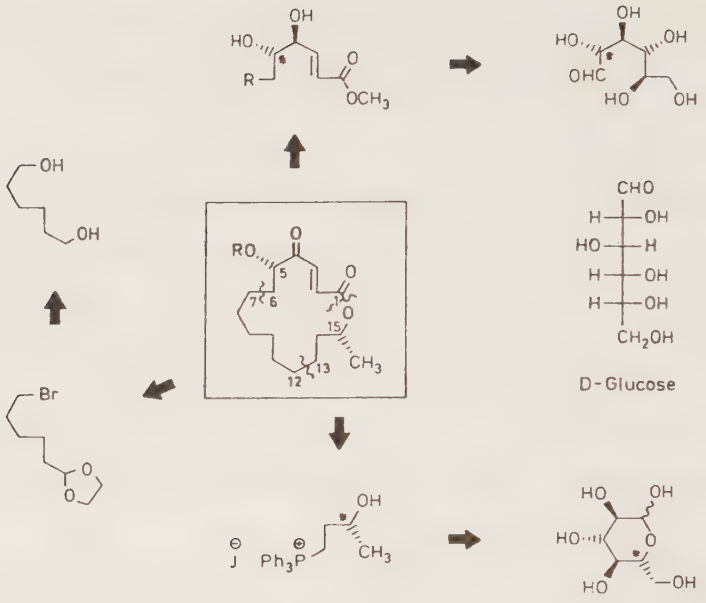
Nach der falschen Strukturzuordnung im Falle des Patchouli-Alkohols [20], ist das Vertrauen in die Beweiskraft der Totalsynthese bei der Strukturaufklärung erschüttert. Ist jedoch die Konstitution wie im vorliegenden Fall gesichert, kann die Synthese Aufschluß über die absolute Konfiguration bestehender Chiralitätszentren geben.

Die Konzeption von K. Tatsuta et al. [21,22] sieht die Verwendung chiraler Fragmente definierter absoluter Konfiguration aus dem "chiral-pool" vor. Die Syntheseplanung nimmt als absolute Konfiguration des natürlich vorkommenden Antipoden 5S, 15R an. Dabei stützen sich die Autoren auf das von Celmer entwickelte Konfigurationsmodell [23], das den Aglykon-Zentren makrocyclischer Laktone den biosynthetisch zu erwartenden Chiralitätssinn zuweist.

Schema 10 zeichnet die retrosynthetischen Überlegungen der Syntheseplanung nach.

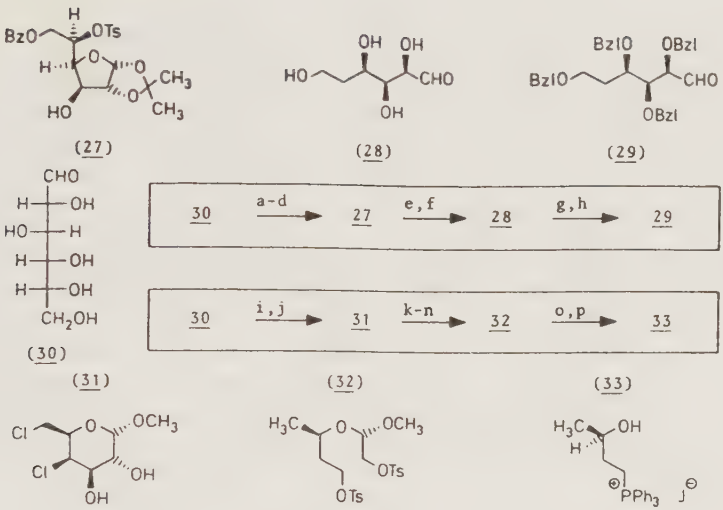
Unter Vernachläßigung der Bernsteinsäurehalbesterseitenkette





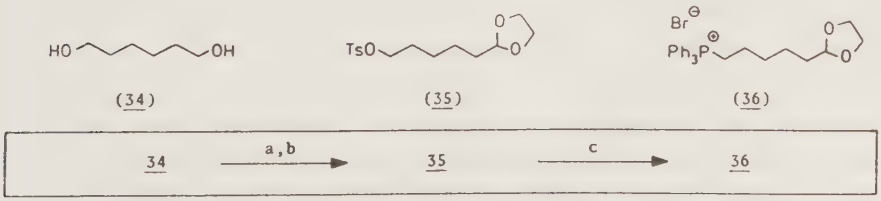
Schema 10

verbleiben zwei Einheiten zu je sechs und ein Fragment mit vier Ringatomen. Das methylsubstituierte, (R)-konfigurierte C-15 des Makrolides ist aus dem ebenfalls (R)-konfigurierten C-5 der natürlichen Glucose zugänglich. Aus dem gleichermaßen (R)-konfigurierten C-2 der D-Glucose kann das zweite Asymmetriezentrum, C-5 des Naturstoffes gewonnen werden. Wegen eines Prioritätswechsels im Synthesegang kehrt sich der Chiralitätssinn des Zentrums von (R) nach (S) um. Die fehlenden sechs Methylengruppen (C-7 - C-12) stammen aus dem käuflichen 1,6-Hexandiol. Die notwendigen, meist literaturbekannten Reaktionsschritte [24], die zum Aufbau der Bausteine eingesetzt werden, stellen die Schemata 11 und 12 zusammen.



a: Aceton, HCl; b: BzCl, Chinolin; c: EtOH/H_2O, 6N HCl, pH 2, 50°C, 4.5h; 2N KOH, pH 8, 3°C; d: p-TsOH, Pyr; e: $LiAlH_4$, Et_2O; f: Amberlite-IR 120 (H^+), H_2O; g: $BF_3 \cdot Et_2O$, EtSH, 20°C, 1h (95%); h: BzlBr, NaH, THF, 50°C, 12h; $CdCO_3$, $HgCl_2$, aq. Aceton, 20°C, 3h (80%); i: MeOH, H^+; j: SO_2Cl_2, Pyr; NaJ (78%); k: $(n\text{-}Bu)_3SnH$, AIBN, PhMe (84%); l: $NaJO_4$, aq. MeOH, 20°C, 2h; m: $NaBH_4$, aq. MeOH, 20°C, 1h; n: p-TsCl, NEt_3, CH_2Cl_2, 20°C, 15h; o: Amberlyst 15 (H^+), MeOH, Rfl, 20h; p: NaJ, Aceton, 60°C, 3h; PPh_3, 80°C, 15h (85%)

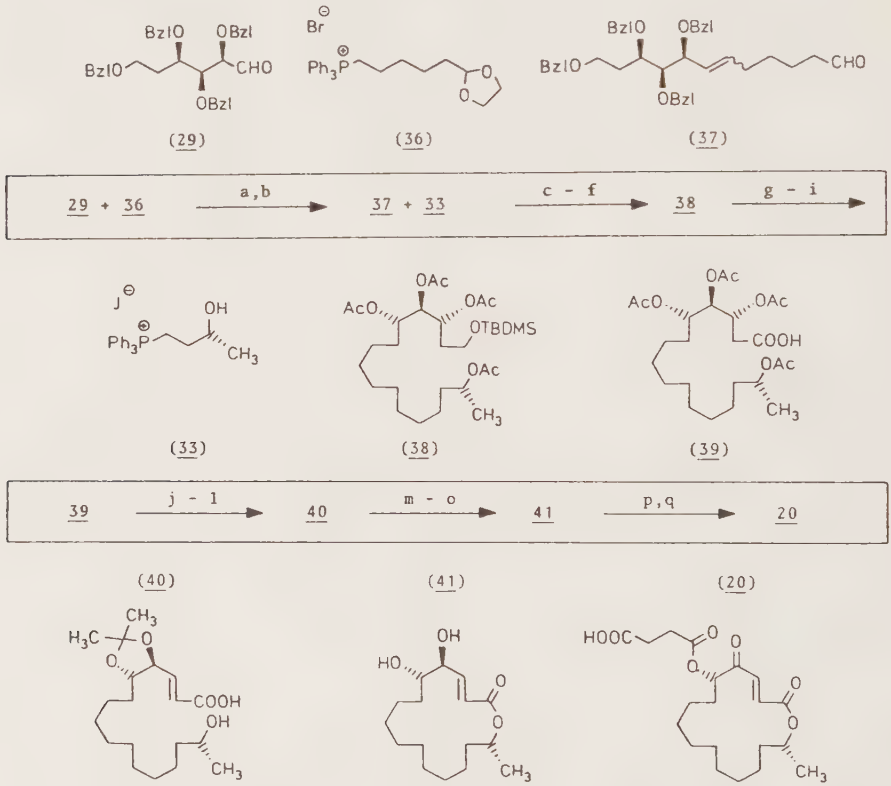
Schema 11



a: p-TsCl, NEt_3, MeCN, 0-20°C, 15h (55%); b: PCC; CH_2Cl_2, 20°C, 1h; $(HOCH_2)_2$, p-TsOH, MeCN, 20°C, 15h (80%); c: LiBr, Aceton, 60°C, 1h; PPh_3, MeCN, 80°C, 4d (86%)

Schema 12

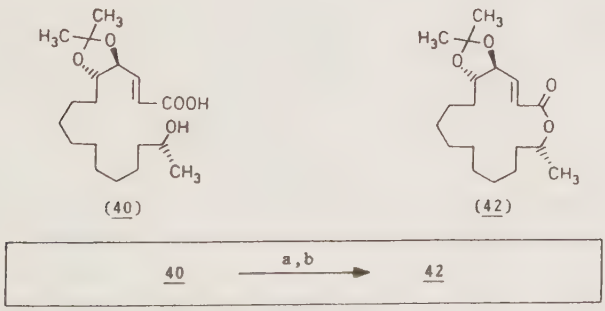
Zur Verknüpfung der drei Bausteine 29, 33 und 36 dient die Wittig-Reaktion (Schema 13). Zunächst werden 29 und 36 vereinigt, um nach der Spaltung der Acetalfunktion mit 33 zum



a: NaH, DMSO, THF, 20°C, 1h (100%); b: aq. CF_3COOH, 5°C, 15h (82%); c: NaH, DMSO, n-BuLi, Hexan/THF, 20°C, 30 min (66%); d: Pd-black, H_2, MeOH, 15h (96%); e: TBDMS-Cl, Pyr, 20°C, 3h; f: Ac_2O, Pyr, 20°C, 15h (e,f 74%); g: CHF_2COOH, aq. MeOH, 50°C, 5h; h: cat. Oxidation; i: CH_2N_2, Et_2O, 20°C, 30 min (h,i 84%); j: KOt-Bu, aq. t-BuOH, 30°C, 2 min; k: 2,2-Dimethoxypropan, p-TsOH, Aceton, 20°C, 1h (76%); l: LiOH, aq. THF, 20°C, 2d (100%); m: $ClPO(OEt)_2$, NEt_3, THF, 20°C, 3d; n: TlSPh, 20°C, 1h (93%); o: Na_2HPO_4, CF_3COOAg, PhH, 70°C, 3d (10%); p: Bernsteinsäureanhydrid, i-Pr_2NEt, CCl_4, 50°C, 2h (72%); q: Ac_2O, DMSO, 20°C, 15h (71%)

Schema 13

vollständigen, offenkettigen Grundgerüst zu kondensieren. Anschließend werden die geknüpften Doppelbindungen abgesättigt, wobei zusätzlich Hydrogenolyse der Benzylether erfolgt. Unter Verwendung verschiedener Schutzgruppen kann der endständige Alkohol selektiv in eine Carboxylgruppe umgewandelt und zum α,β-ungesättigten Derivat 40 dehydratisiert werden. Thiolesterbildung, Acetonidspaltung und Cyclisierung unter Silberionenkatalyse folgen. Selektive Veresterung des C-5-Alkohols von 41 mit Bernsteinsäureanhydrid sowie Oxidation des Allylalkohols schließen die Synthese des natürlich auftretenden Makrolid-Antibiotikums (-)-A 26771 B (20) erfolgreich ab und verifizieren damit zugleich die vom Celmer-Modell abgeleitete Struktur.
Zweifellos ist die Archillesferse der Synthese die geringe Ausbeute der Cyclisierungsstufe. Eine dramatische Verbesserung berichten die Autoren in einer neueren Mitteilung [21b]. Nach dem Verfahren von M. Yamaguchi et al. [18] wird die Cyclisierung des Acetonides 40 in einer Ausbeute von 91% realisiert (Schema 14).



a: 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, NEt_3, THF, RT, 2h; b: DMAP, PhMe, 95-100°C, 4h (91%)

Schema 14

Analog zur oben ausgeführten Synthese gewinnt die japanische Arbeitsgruppe von K. Tatsuta die drei verbliebenen Stereoisomeren des Naturstoffes [22]. In fünf Stufen erhalten sie das C-2-Epimere von 29, also das spätere Zentrum C-5 mit entgegengesetztem Drehsinn, aus der 2-Desoxy-D-glucose.

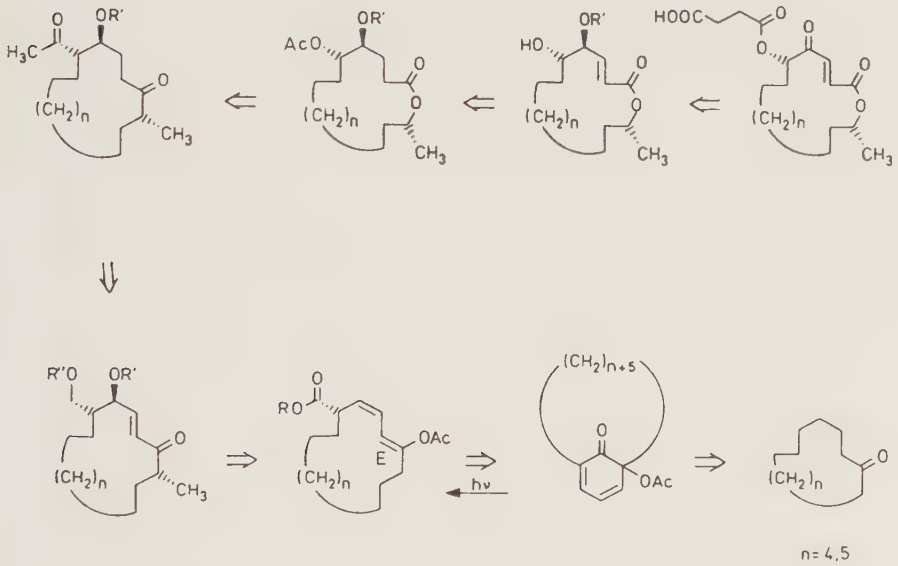
Beide Bausteine, 29 und 2-epi-29 werden entsprechend dem skizzierten Verfahren mit rac-33 verknüpft. Die damit notwenig gewordene Diastereomerentrennung gelingt chromatographisch auf Stufe der Acetonide 42 bzw. seiner Isomeren; der restliche Weg folgt dem in Schema 13 dargestellten.

Angeschlossene pharmakologische Tests mit allen Stereoisomeren zeigen, daß das (5R, 15R)-konfigurierte Isomere gegen verschiedene Bakterienstämme sogar deutlich wirksamer ist als das natürliche.

3. DIE PHOTOCHEMISCHE ALTERNATIVE

3.1. Synthesekonzeption

Schema 15 illustriert die retrosynthetische Planung für eine photochemische Route zum totalsynthetischen Aufbau des Makrolid-Antibiotikums A 26771 B.



Schema 15

Dieses Konzept sieht zuerst die Herstellung eines bicyclischen 2,4-Cyclohexadienons aus einem makrocyclischen Keton vor. Der Einsatz von Cyclododecanon zur Realisierung und Optimierung

des geplanten Syntheseweges bietet mehrere Vorteile. Einerseits ist es preiswert und in ausreichender Menge verfügbar, andererseits könnte Cyclotridecanon durch Ringerweiterung aus ihm gewonnen werden. Mit dem 13-gliedrigen Homologen ergäbe die erarbeitete Reaktionssequenz dann makrocyclische Verbindungen der Ringgröße, die gemäß der Syntheseplanung zum 16-gliedrigen Lakton führten.

Zum Aufbau des bicyclischen 2,4-Cyclohexadienons soll der 1,3-bisfunktionalisierte C-3-Baustein Acrolein die α- und α'-Position eines aktivierten Equivalentes des makrocyclischen Ketons überbrücken.

Die stufenweise Oxidation des Bicyclus' führte über das entsprechende Phenol zum Cyclohexadienon. Bei dessen Bestrahlung würde ein Makrocyclus erzeugt, der einerseits über die nötige aliphatische Region, andererseits über sechs funktionalisierte oder einfach funktionalisierbare Ringzentren verfügte. Zudem wäre das erste Chiralitätszentrum geschaffen, an dem sich die Bildung aller weiteren orientieren soll.

Durch die Reduktion dieses Bestrahlungsproduktes sollte aus der Dienolacetateinheit ein β,γ-ungesättigtes Keton und aus der Estergruppe an C-5 ein Hydroxymethylsubstituent entstehen. Bei der nachfolgenden Epoxidierung der olefinischen Doppelbindung sollte die räumliche Anordnung der Hydroxymethylseitenkette an C-5 über die favorisierte Richtung des Persäureangriffes entscheiden. Die Öffnung dieses Oxirans ergäbe dann ein Diol, dessen verethertes Derivat über das kinetisch begünstigte Enolatanion in α'-Position methyliert werden könnte. Durch die Einführung dieses

weiteren Asymmetriezentrums (im Naturstoff C-15) entstünden zwei diastereomere Makrocyclen. Ein ungünstiges Isomerenverhältnis wäre durch Trennung und basisch oder sauer katalysierte Equilibrierung des unerwünschten Isomeren korrigierbar.
Anschließend wäre der selektive Umbau der geschützten Hydroxymethylseitenkette an C-5 in eine Acetylgruppe erforderlich. Sie könnte, eventuell sogar gleichzeitig mit der Laktonbildung, durch Baeyer-Villiger-Oxidation in das entsprechende Acetat umgewandelt werden. Wegen der erforderlichen Regioselektivität wäre vor der Laktonbildung allerdings noch die Entfernung der α,β-ständigen Doppelbindung notwendig.
In Anlehnung an die Literatur sollten die verbleibenden Aufgaben lösbar sein. Sie wären: selektive Abspaltung der Schutzgruppen des C-4- und C-5-Alkohols [26,27], Dehydrierung des γ-Hydroxy- oder γ-Ketolaktons [28,29], Oxidation des C-4-Alkohols und Veresterung mit Bernsteinsäureanhydrid [30].
Die zentrale Stellung der Photoreaktion wird dadurch unterstrichen, daß ihre asymmetrische Lenkung, ohne weitere Änderung der racemisch durchgeführten Reaktionsfolge, die Totalsynthese des enantiomerenreinen Naturstoffes erlaubte.
Aus diesem Syntheseplan ergibt sich die Aufgabenstellung für die vorliegende Arbeit:

1. Darstellung des bicyclischen 2,4-Cyclohexadienons aus Cyclododecanon,
2. Gewinnung von Cyclotridecanon aus dem 12-gliedrigen Keton,
3. Übertragung des Herstellungsverfahrens für das überbrückte Cyclohexadienon auf den homologen Fall,

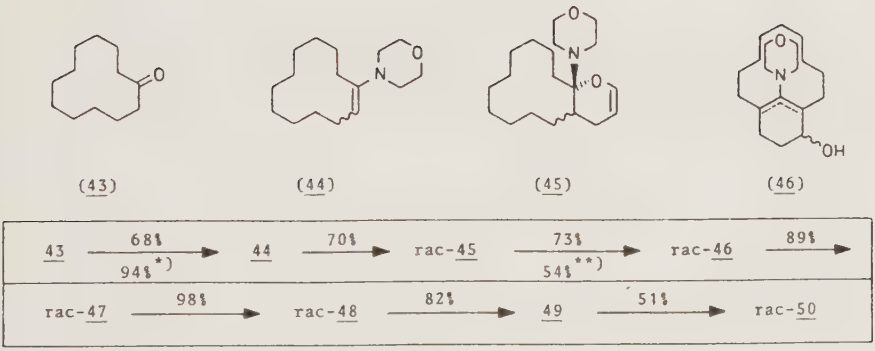
4. Untersuchung und Anwendung der photochemischen Schlüsselreaktion und
5. stereochemisch differenzierte Umwandlung des Photoproduktes in den Laktongrundkörper des angestrebten makrocyclischen Naturstoffs.

3.2. Syntheseausführung

3.2.1. Das 2,6-überbrückte 2,4-Cyclohexadienon rac-50 aus Cyclododecanon

Für die Konstruktion eines Bicyclo{n.3.1}-gerüstes bieten sich mehrere literaturbekannte Varianten mit gleichem Bauprinzip an. Ausgehend von einem großen Ring werden zur Überbrückung unterschiedliche 1,3-bisfunktionalisierte C-3-Bausteine wie Nitromalondialdehyd [31], 1,3-Dibrompropan [32], 1,3-Dichlor-2-buten [33], Malonsäuredichlorid [34], Propagylalkohol [35,36] oder Acrolein [37] verwendet.
Auch der hier ausgearbeitete Weg zum bicyclischen 2,4-Cyclohexadienon rac-50 (s. Schema 16) hält sich an diese Strategie.

Wie Zakharkin und Guseva [37] zeigen, kann das bicyclische {9.3.1}-Skelett vorteilhaft aus 1-(4-Morpholinyl)-cyclododecen (44) [38] und Acrolein dargestellt werden.
Nach mehrwöchigem Ausfrieren der methanolischen Reaktionslösung bei ca. -25°C läßt sich das bicyclische Enamingemisch rac-46 in 47% Ausbeute gewinnen. Führt man stattdessen die Umsetzung nicht wie beschrieben bei Raumtemperatur, sondern bei

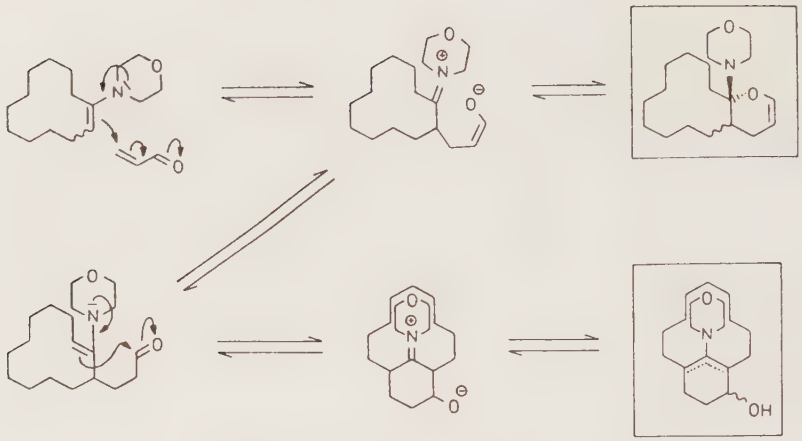


Schema 16

-5 bis -10°C durch, so isoliert man in 70%-iger Ausbeute das Dihydropyran rac-45.

Tatsächlich ist das Auftreten von Dihydropyranderivaten beim Umsatz von Enaminen mit Enonen nicht neu [39,40]. Die frühe Formulierung der Reaktion im Sinne einer {4+2}-Cycloaddition [41] ist allerdings nach neueren Erkenntnissen [42] unwahrscheinlich. Danach kann das Dihydropyran rac-45 als Produkt eines der involvierten Gleichgewichte [39] dieser Robinson-analogen Ringschlußreaktion verstanden werden (s. Schema 17).

Gemäß dem formulierten Schema gelingt die Isomerisierung von rac-45 zu dem bicyclischen Isomerengemisch rac-46 in 40°C heißem Methanol mit einer Gesamtausbeute von 54-55% bezogen auf

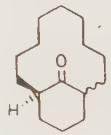


Schema 17

das Enamin 44.

Die anschließende milde Hydrolyse der Enamine rac-46 erfolgt im Zwei-Phasen-System Chloroform / 10 proz. Salzsäure. Zur Isolierung des entstandenen Aldols rac-47 ist eine mehrstündige Perforation der abgepufferten wäßrigen Phase notwendig. Unter der Einwirkung von katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure in siedendem Toluol dehydratisiert dann das Aldol rac-47 glatt zum α,β-ungesättigten Derivat rac-48.

Für die weitere Oxidation des Enons rac-48 zum Phenol 49 erweist sich die katalytische Dehydrierung als geeignetste Methode. Einfaches Erhitzen des Enons rac-48 mit Palladium auf Aktivkohle [43] ergibt ein 1:1-Gemisch des Phenols 49 und des entsprechenden gesättigten Ketons rac-51. Der wasserstoffbeladene



(51)

Katalysator hydriert offensichtlich auch unter diesen drastischen Bedingungen einen großen Teil des Eduktes. Doch schon die Durchführung der Reaktion in siedendem Xylol verschiebt das Verhältnis auf 3.5:1 zugunsten des Aromaten und erlaubt eine isolierte Ausbeute von knapp 60%. Tab. 1 faßt die Optimierungsver-

Lösungsmittel	Zusatz	Eduktmenge rac-48	Katalysatormenge bzgl. rac-48	Zeit/Umsatz	49:rac-51 *)	Ausbeute **)
Schmelze 180°C/ 15 Torr	ohne	2 g	10 %	5 min/100%	1:1	-
Xylol	ohne	17 g	10 %	15.5h/96%	3.5:1	59 %
Xylol	Styrol	1 g	10 %	1h/0%	-	-
Xylol	1-Decen	1 g	10 %	1.5h/10%	5:1	-
Xylol	ohne	1 g	10 %	5h/96%	3.5:1	-
Xylol	ohne	1 g	20 %	5h/97%	3.9:1	-
Xylol	Cyclohexen	1 g	10 %	5h/82%	5:1	-
1-Octen	ohne	1 g	10 %	3h/6%	4:1	-
p-Cymol	ohne	38 g	10 %	5h/94%	4:1	57 %
p-Cymol	Mesityloxid 1eq	2 g	10 %	2h/100%	9:1	-
p-Cymol	Mesityloxid 2eq	2 g	10 %	2h/92%	10:1	-
p-Cymol	Mesityloxid 6eq	2 g	10 %	2h/30%	26:1	-
p-Cymol	Mesityloxid 1eq	15 g	10 %	6.7h/98%	13:1	82 %

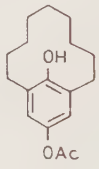
*) Verhältnis der Peakflächen im Gaschromatogramm

**) isol. Ausbeute bei präp. Ansätzen nach HPLC-Trennung und Kugelrohrdest.

Tab. 1: Optimierungsversuche zur Dehydrierung von rac-48

suche mit verschiedenen hochsiedenden Wasserstoffängern zusammen. Aus diesen Experimenten geht schließlich der Zusatz von einem Equivalent Mesityloxid zu einer Lösung des Eduktes in p-Cymol als praktikabler Kompromiß zwischen Reaktionsdauer, Umsatz und Produktverhältnis hervor. Die Vorteile von Mesityloxid liegen auf der Hand: es ist nicht dehydrierbar, siedet genügend hoch, bildet ein leicht entfernbares gesättigtes Keton, desaktiviert nicht den Katalysator wie beispielsweise 1-Decen, ist preiswert und gut zugänglich. Nach diesem Verfahren gelingt die Darstellung des Phenols 49 in einer Ausbeute von 82%.

Im letzten Schritt, der Wessely-Acetoxylierung [44,45], erfolgt durch Einwirken von Bleitetraacetat in Chloroform die Oxidation des Phenols 49 zum o-Chinolacetat rac-50 in 51%-iger Ausbeute. Begleitet wird seine Bildung hauptsächlich durch das para-ständig acetoxylierte Phenol 52, dessen Entstehung durch die vinyloge Übertragung eines Acetats auf die para-Position des Aromaten erklärt werden kann.



(52)

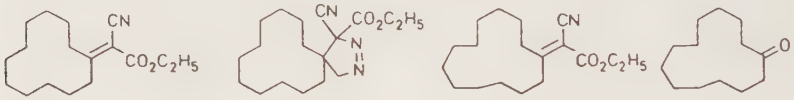
Insgesamt produziert diese Route das überbrückte 2,4-Cyclohexadienon rac-50 in knapp 19% Ausbeute bezogen auf wiedergewonnenes Cyclododecanon (43).

3.2.2. Das höhere homologe 2,4-Cyclohexadienon rac-66

3.2.2.1. Ringerweiterung von Cyclododecanon zu Cyclotridecanon

Wie die retrosynthetische Analyse zeigt (vgl. Abschnitt 3.1.), erfordert die Ringgröße des Zielmoleküls Cyclotridecanon als Startmaterial.
Des hohen Preises und der benötigten Menge wegen, gilt es ein ebenso ökonomisch tragbares wie praktikables Homologisierungsverfahren ausgehend von preisgünstig erhältlichem Cyclododecanon (43) zu finden. Die gängigen Methoden scheiden jedoch a) aus Kostengründen oder b) wegen zu aufwendiger Darstellung oder schwieriger Handhabung vor allem größerer Mengen involvierter Reagenzien aus.
Zur Kategorie a) gehört die Verwendung von Diazoessigester und überschüssig eingesetztem, teurem Triethyloxonium-tetrafluoroborat [46]. Beiden Kategorien gleichzeitig zuzurechnen ist die β-Oxido-carben-Umlagerung [47], wegen gleich zweier einzusetzender Equivalente n-Butyllithium sowie die Reaktion mit Trimethylsilyldiazomethan [48] aufgrund seiner aufwendigen Darstellung.
Die Bildung des silylierten Cyanhydrins [49] als Vorläufer einer Tiffenau-Demjanow-Umlagerung [50] durch Addition des hydrolyseempfindlichen und nur schwer rein darstellbaren Trimethylsilylcyanids [51], ist besonders bei größeren Mengen schlecht handhabbar. In situ erzeugtes Reagenz [52] erweist sich im Falle von Cyclododecanon als ungeeignet, weil sich nur die Trimethyl-

silylenolether, nicht aber das erwünschte Cyanhydrin bildet. Schließlich verbleibt nur noch Diazomethan, das allerdings direkt auf Ketone angewandt zu einer ganzen Reihe homologer Cyclen führt [53]. Hier lohnt sich der Umweg über das Olefin 53, das durch Knoevenagel-Kondensation von Cyclododecanon (43) mit Cyanessigester in 82%-iger Ausbeute entsteht [54]. An 53 addiert sich Diazomethan unter Ausbildung des Spiropyrazolins rac-54, dessen Thermolyse rac-55 liefert. Anschließende Hydroxid-initiierte Spaltung ergibt in guten Ausbeuten Cyclotridecanon (56), das nach HPL-chromatographischer Reinigung frei von Cyclododecanon anfällt (s. Schema 18) [54]. Größere Ansätze als 0.2 Mol sind aber auch in diesem Falle schwer zu handhaben.



(53) (54) (55) (56)

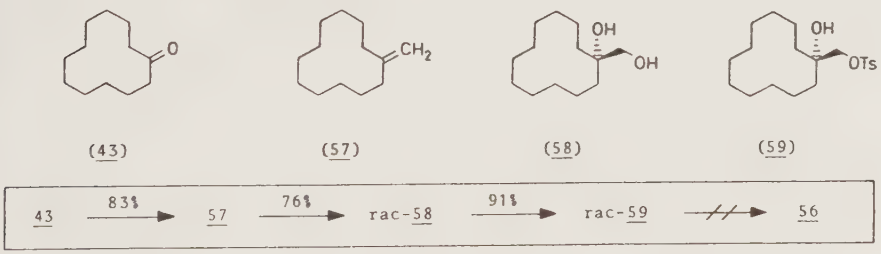
43 —82%→ 53 → {rac-54} → {rac-55} —53%*)→ 56

*) bezogen auf 53

Schema 18

Für die Herstellung größerer Mengen Cyclotridecanon erscheint eine Pinakol-analoge Umlagerung des Tosylates rac-59 erfolgversprechend. Es ist aus Methylencyclododecan (57) durch 1,2-Bishydroxylierung und Tosylierung zugänglich (s. Schema 19). So unproblematisch die Wittig-Reaktion von 43 mit Triphenylmethylphosphoniumjodid [55] und Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid [56], die Glykolbildung mit katalytischen Mengen Osmiumtetroxid und

N-Methylmorpholin-N-oxid [57] sowie die Tosylierung mit p-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin verlaufen, so erfolglos gestalten sich sämtliche Bemühungen erwähnenswerte Mengen an Cyclotridecanon zu erhalten. Weder verschiedene basische bzw. saure noch neutrale [58] oder solvolytische [59] Bedingungen führen zu der erwünschten Umlagerung; wenige Fälle, die eine definierte Hauptproduktbildung erkennen lassen, enden offenbar beim entsprechenden Spiroepoxid. Lediglich die Thermolyse in N,N-Dimethylformamid zeigt gaschromatographisch nachweisbare, jedoch präparativ uninteressante Mengen des Homologisierungsproduktes 56.



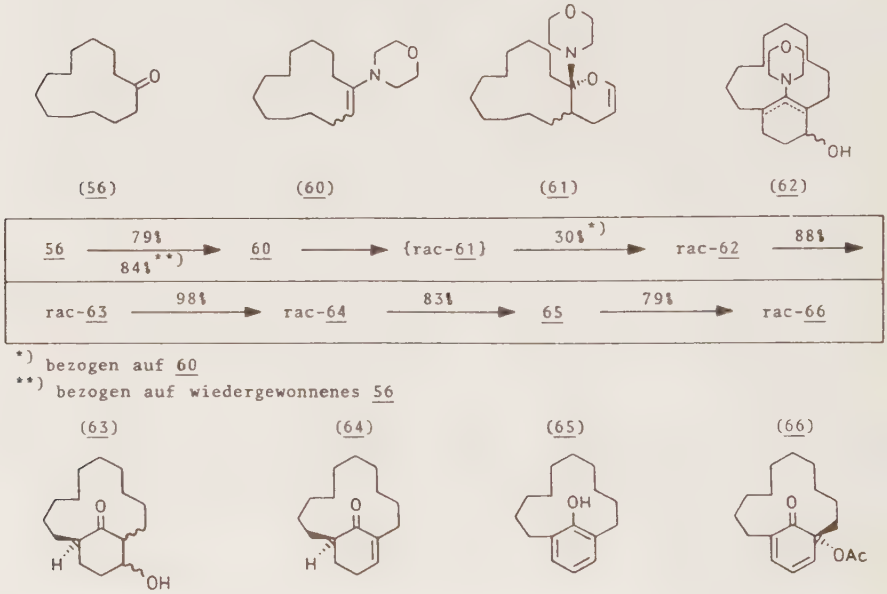
Schema 19

3.2.2.2. Gewinnung des überbrückten 2,4-Cyclohexadienons rac-66

Die Darstellung des o-Chinolacetats rac-66 (s. Schema 20) vollzieht sich exakt entlang der Reaktionsfolge, die für das niedrigere Homologe rac-50 entwickelt wurde (vgl. Abschnitt 3.2.1.). Auch in diesem Falle addiert sich nach der sauer katalysierten Bildung des Enamins 60 Acrolein zum Dihydropyran, das zum erwünschten bicyclischen Gerüst isomerisiert. Die erheblich ver-

änderte Löslichkeit der beiden letztgenannten Produkte gestattet mit dieser übertragenen Vorschrift nur eine Ausbeute an rac-62 von 30% über beide Stufen.

Mit Ausbeuten von 88%, 98% und 83% für Hydrolyse, Dehydratisierung und Dehydrierung reproduziert die homologe Serie die Ergebnisse der zwölfgliedrigen Reihe.



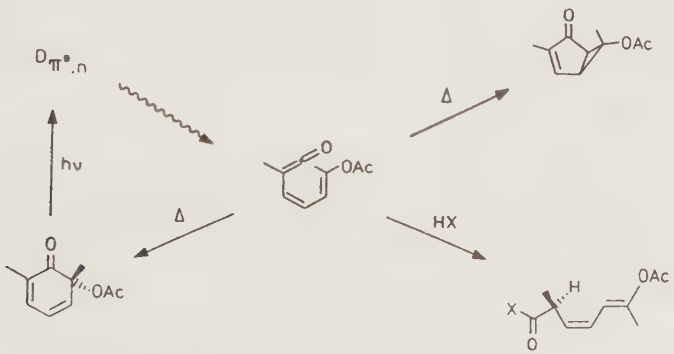
Schema 20

Bei der abschließenden Wessely-Acetoxylierung beobachtet man mit 79% Ausbeute gegenüber dem 12-gliedrigen Pendant eine deutliche Verbesserung. Betrachtungen an Dreiding-Modellen zeigen, daß beim 12-gliedrigen Bicyclus eine günstige Konformation der aliphatischen Kette im intermediär gebildeten Bleiphenolat [45] störende Wechselwirkungen zwischen mindestens einer Methylengruppe und dem Metalliganden hervorruft. In der entsprechenden

13-gliedrigen Spezies fehlt diese Störung.
Die beschriebene Sequenz verläuft in diesem Fall mit einer Gesamtausbeute von 14% an rac-66 bezogen auf wiedergewonnenes Cyclotridecanon (56).

3.2.3. Der photochemische Schlüsselschritt

Die Photochemie linear konjugierter Cyclohexadienone darf als gut untersucht gelten [60,61].
Den Photoprozeß, hauptsächlich mit π*,n-Charakter, sowie seine thermischen Folgereaktionen faßt Schema 21 am Beispiel des 6-Acetoxy-2,6-dimethyl-2,4-cyclohexadienons zusammen.
Lichtangeregte, elektronenisomere o-Chinolacetate erleiden zunächst eine seco-Isomerisierung zum Dienylketen. Für dessen thermische Abreaktion stehen prinzipiell drei Wege offen: Recyclisierung zum Edukt, Addition von Nukleophilen zu Hexadiensäurederivaten und Bicyclisierung zu Bicyclo{3.1.0}hex-3-en-



Schema 21

1-onen. Wie sich das Dienylketen auf diese drei Reaktionskanäle verteilt, hängt vom Reaktionsmedium und vom Substitutionsmuster des jeweiligen Cyclohexadienons ab. Generell begünstigt ein sehr polares [62] Lösungsmittel geringer Nukleophilie die Bicyclisierungsroute, wogegen starke protische Nukleophile die Adduktbildung favorisieren.

Untersuchungen an enantiomerenreinen 2,4-Cyclohexadienonen zeigen außerdem [63], daß während der Reaktion die im Zentrum C-6 enthaltene stereochemische Information verlorengeht. Dadurch bleibt die Erzeugung des ersten Chiralitätszentrums der thermischen Folgereaktion des prochiralen Phototransienten überlassen. Die asymmetrische Lenkung der Folgereaktion mit chiralen protischen Nukleophilen würde demnach optisch aktive Hexa-3,5-diensäurederivate verfügbar machen [64].

In dieses Bild reihen sich die überbrückten o-Chinolacetate rac-50 und rac-66 nahtlos ein.

So können verschiedene rotamere Dienylketene bei tiefer Temperatur sowohl IR-spektroskopisch (s. Abb. 1) als auch UV-spektroskopisch (s. Abb. 2) erfaßt werden. In den verwendeten inerten, unpolaren Medien sind die Reaktionskanäle Bicyclisierung und Adduktbildung verschlossen. Deshalb erfolgt beim Auftauen der erzeugten Ketene die fast quantitative Recyclisierung zum Edukt. Wie anhand der molaren Extinktionskoeffizienten bestimmt, werden 97% des Eduktes nach der Bestrahlung zurückgebildet.

Beim Einsatz des protischen Nukleophils Methanol entstehen in einer photochemisch einheitlichen Reaktion [65,66] (s. Abschnitt

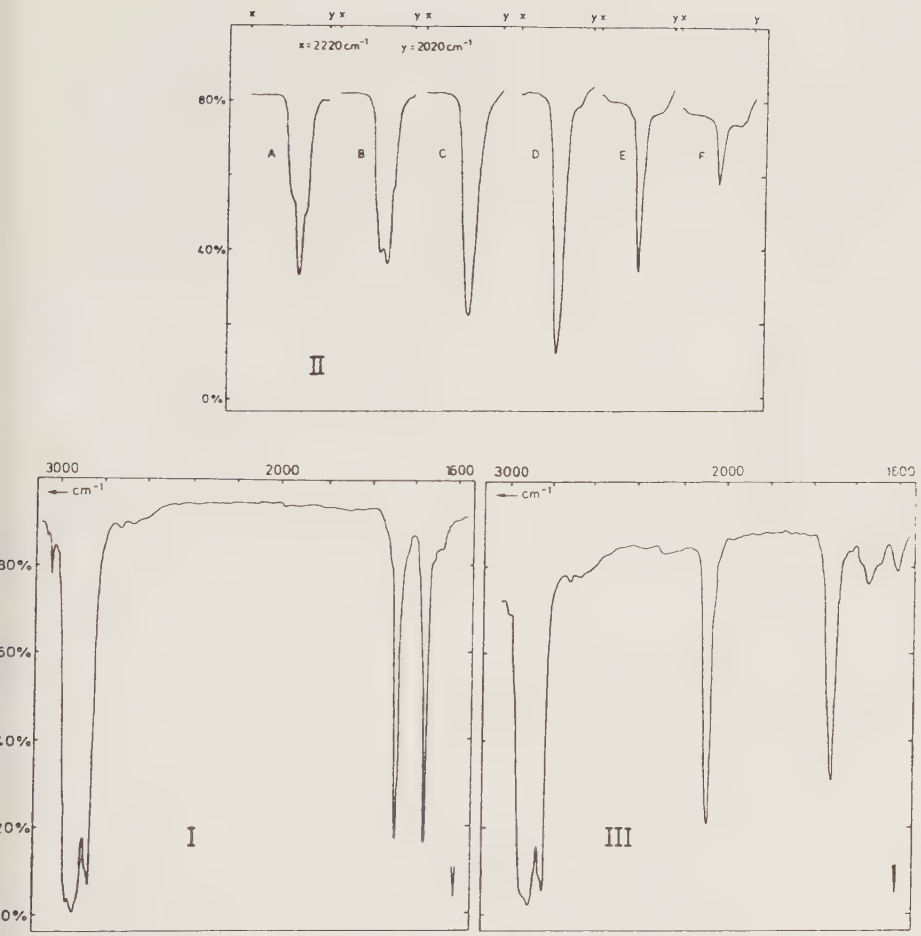


Abb. 1: I: Ausschnitt des IR-Spektrums von rac-50 vor der Bestrahlung II: Ketenbereich nach 21 (A), 26 (B) und 41 sec (C) Bestrahlung bei ca. -190°C; Auftauvorgang bei -28°C (D), -11°C (E) und -8°C (F) III: Ausschnitt des IR-Spektrums des Ketens bei ca. -190°C (s. Abschnitt 5.2.1.)

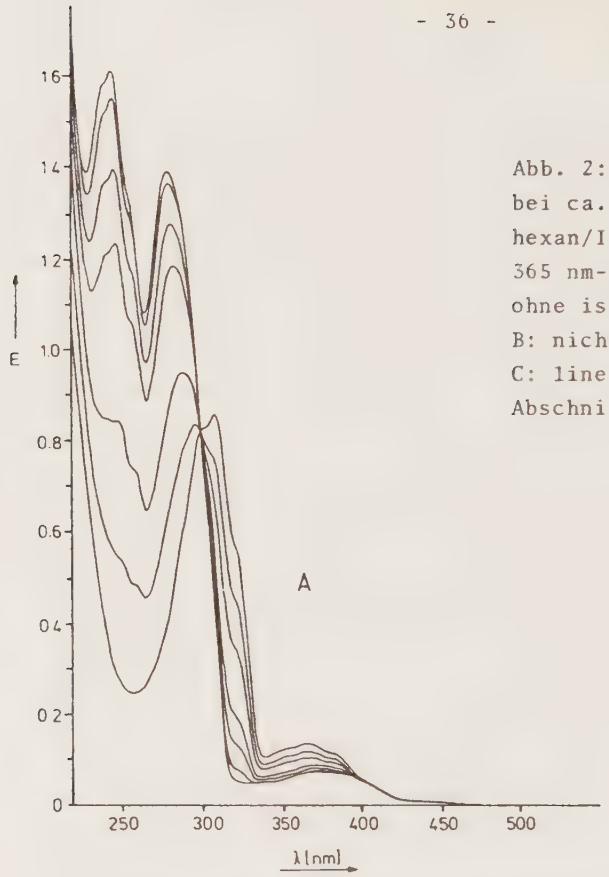
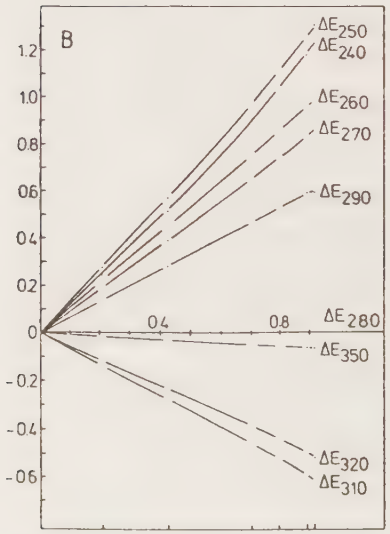
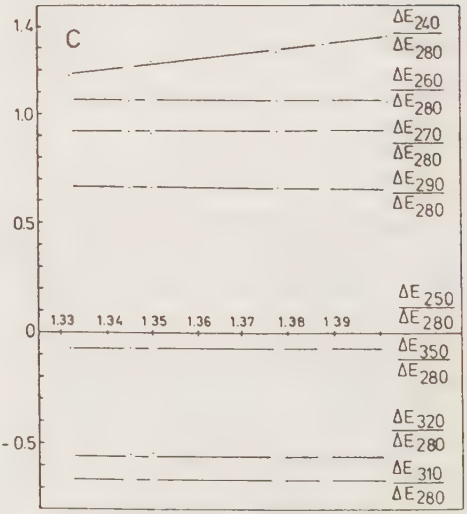
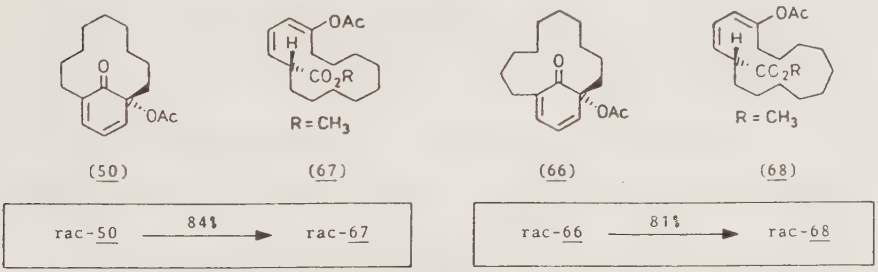


Abb. 2: Bestrahlung von rac-50 bei ca. -190°C in Methylcyclohexan/Isopentan = 1:4 mit 365 nm-Licht; A: Kurvenschar ohne isosbestischen Punkt; B: nicht lineares ED-Diagramm; C: lineares EDQ-Diagramm (s. Abschnitt 5.2.2.)



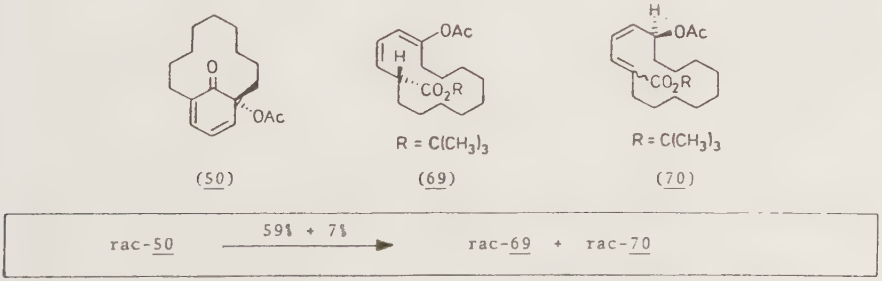


5.2.3.) die homologen Methylester rac-67 und rac-68 in 84% bzw. 81% Ausbeute (s. Schema 22). Wie in ähnlichen Fällen durch NOE-Messungen [6,61b] und durch Röntgenstrukturanalyse [6] gezeigt werden konnte, ist die 4,5-ständige Doppelbindung solcher Bestrahlungsprodukte E-konfiguriert.



Schema 22

Das schwächere Nukleophil tert.-Butanol gestattet in nur 59% Ausbeute die 1,2-Addition zum Ester rac-69. Als Nebenprodukt entsteht in 7% Ausbeute das entsprechende 1,6-Addukt rac-70 (s. Schema 23). Seine Bildung kann als 1,7-sigmatrope Wasserstoffverschiebung aus der intermediär gebildeten Esterenolform zum "anomalen" 1,6-Addukt interpretiert werden [61b].

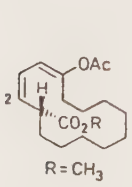


Schema 23

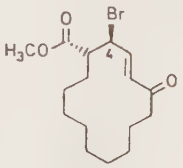
3.2.4. Funktionalisierung des Photoproduktes rac-67

3.2.4.1. Funktionalisierung an C-4

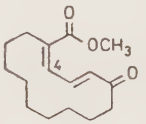
Die Einführung eines stabilen Substituenten am Zentrum C-2 von rac-67 ist wegen der Labilität der Dienolacetateinheit die vordringlichste Aufgabe (in den nachfolgenden makrocyclischen Ketonen wird dies C-4!).
Hinsichtlich des Zielmoleküls ist eine, wenn möglich geschützte Alkoholgruppe wünschenswert, da sie zu jedem beliebigen Zeitpunkt das erforderliche Keton an C-4 liefern kann.
Mit N-Bromsuccinimid in wäßrigem Dioxan [67] gelingt zwar die Spaltung der Acetatgruppe und die gleichzeitige Bromierung von C-4 in 90% Ausbeute (s. Schema 24), jedoch ist eine Substitution des Bromides beispielsweise durch Acetat [68] nicht realisierbar. Das Hauptprodukt der meist komplexen Gemische ist das Olefin 72, das gezielt durch Einwirkung von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in Benzol in 90%-iger Ausbeute anfällt.



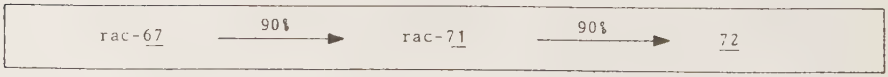
(67)



(71)



(72)



Schema 24

Im Gegensatz zum offenkettigen Analogon [67] erfolgt die Halogenierung am Makrocyclus stereoselektiv. Aus der Kopplungskonstante von fast 11 Hz zwischen den Protonen an C-4 und C-5 folgt deren trans-Anordnung, gleichzeitig schließt das Spektrum die Anwesenheit eines weiteren Isomeren aus. Bei antiperiplanar verlaufender Eliminierung leitet sich aus dieser Struktur zudem die Z-Konfiguration der gebildeten Doppelbindung in 72 ab.

Durch die Reduktion des Esters rac-67 mit Lithiummethoxyaluminiumhydrid in Ether erhält man trotz saurer Aufarbeitung in 70% Ausbeute das β,γ-ungesättigte Keton rac-73. Bei der anschließenden Epoxidierung des Olefins mit m-Chloroperoxybenzoesäure entsteht wiederum stereoselektiv das Oxiran rac-74 (s. Schema 25).

Wie Mihelich et al. [69] zeigen, ermöglicht gerade das im Homoallylalkohol rac-73 vorliegende Substitutionsmuster die Epoxidierung mit hoher Diastereoselektivität. Da die freie Alkoholfunktion die Persäure komplexiert [70], können zwei verschiedene sesselförmige,

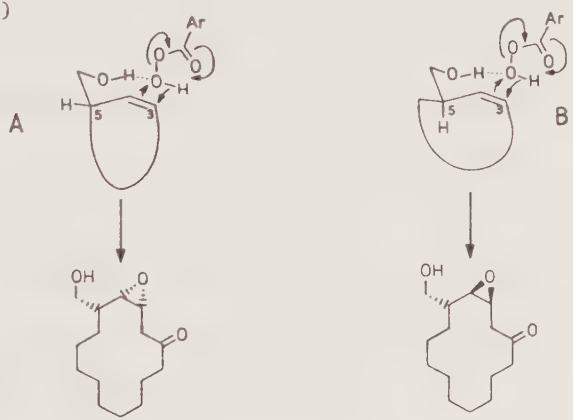
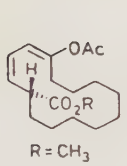


Abb. 3: Übergangszustände zur Epoxidierung von rac-73 mit MCPBA

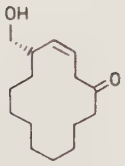
cyclische Übergangszustände durchlaufen werden (s. Abb. 3). In beiden steht der relativ große Ringrest an C-3 durch die Z-konfigurierte Doppelbindung zwangsläufig in der pseudo-axialen Position. Je nach Orientierung der Hydroxymethylgruppe an C-5, wird nun dem Ringrest am gleichen Zentrum die aufgrund starker 1,3-diaxialer Wechselwirkungen ungünstige axiale (s. Abb. 3A) oder die günstige equatoriale Position (s. Abb. 3B) zugewiesen. Der favorisierte Übergangszustand (s. Abb. 3B) führt zum Oxiran rac-74, das trans-substituierte Zentren C-4 und C-5 besitzt. Diese Strukturzuordnung wird durch eine Kopplungskonstante von 9 Hz zwischen den Protonen an C-4 und C-5 sowie von 4 Hz für ein cis-Epoxid [71] zwischen den Protonen an C-3 und C-4 erhärtet.

Unter Einwirkung von DBU läßt sich das labile Epoxid rac-74 problemlos zum angestrebten Diol rac-75 öffnen. Wiederum durch die Kernresonanzdaten gesichert ist die trans-Substitution der Zentren C-4 und C-5 (s. Schema 25). Wegen der Labilität des Oxirans ist die Isolierung von rac-74 bei routinemäßigem Arbeiten nicht ratsam. Einer Ausbeute von 76% über beide Stufen steht die von 72% allein für das isolierte Epoxid gegenüber.

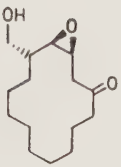
Zur Sicherung der ermittelten Stereochemie gilt es nun, die dirigierende Wirkung der Alkoholfunktion in rac-73 durch Verätherung auszuschalten. Dabei erweist sich die Wahl des sperrigen tert.-Butyldimethylsilylethers [72] als vorteilhaft, weil der Angriff der Persäure die weniger gehinderte "Oberseite" von rac-76 deutlich bevorzugt (s. Schema 25). Wie Dreiding-Modelle nahelegen, ist nicht allein der sterische Anspruch des Ethers,



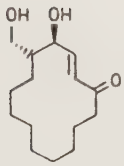
(67)



(73)



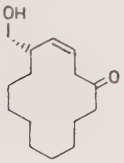
(74)



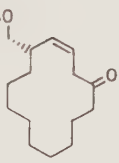
(75)

rac-67 —70%→ rac-73 —72%→ rac-74 —83% / 76%*)→ rac-75

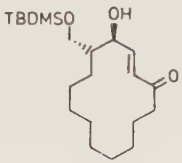
*) bezogen auf rac-73



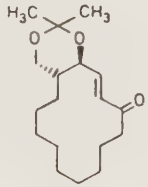
(73)



(76)



(77)



(78)

rac-73 —90%→ rac-76 —69%→ rac-77 —92%→ rac-75 —87%→ rac-78

Schema 25

sondern mehr noch sein Einfluß auf die Ringkonformationen ausschlaggebend. Man erhält so erneut ein labiles, nicht chromatographierbares Produkt, das mit DBU sofort ringöffnet. Die durchgeführte HPLC-Analyse zeigt die Bildung zweier Verbindungen in einem Verhältnis von >20:1, wahrscheinlich die beiden diastereomeren trans- und cis-substituierten Spezies. Tatsächbelegt das angefertigte NMR-Spektrum die trans-Konfiguration von C-4 und C-5 im Hauptprodukt rac-77. Eine angereicherte, chromatographische Fraktion des Nebenproduktes zeigt ein Kernresonanzspektrum, aus dem Kopplungskonstanten von ca. 2 und 4 Hz für das Proton an C-4 ablesbar sind. Diese Daten stehen mit einer cis-Substitution der Zentren C-4 und C-5 im Einklang

(vgl. Abschnitt 5.4.1.4.2.2.).
Durch fluorid-initiierte Desilylierung [72] bei tiefer Temperatur gelangt man in 92%-iger Ausbeute wiederum zum Diol rac-75, das durch Umacetalisierung mit 2,2-Dimethoxypropan und katalytischen Mengen Pyridinium-p-toluolsulfonat [73] in das entsprechende Acetonid rac-78 überführt wird (s. Schema 25). Dieses "Einfrieren" der Zentren C-4 und C-5 in einem sechsgliedrigen Ringsystem schließt die Verdrillung der Bindung zwischen C-4 und C-5 und damit Kopplungskonstanten aus, deren Interpretation eine falsche Strukturzuordnung nahelegen würde. Auch das Acetonid ergibt für die Protonen der betrachteten Zentren eine Kopplungskonstante von über 10 Hz, die charakteristisch für eine trans-Substitution (bisaxial) ist; eine vicinale axial-equatoriale cis-Kopplung liegt in solchen Systemen unter 4 Hz [74].

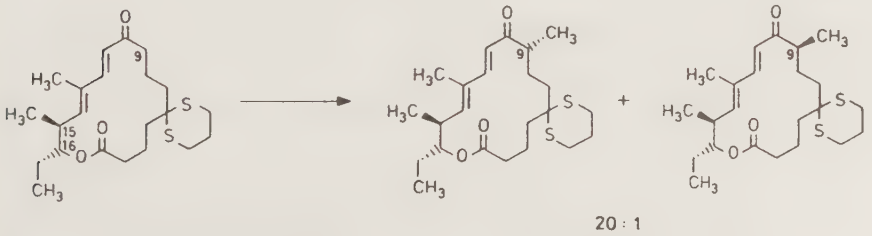
3.2.4.2. Methylierung an C-14

Die Einführung der Methylgruppe an C-14 des makrocyclischen Systems ist eines der essentiellen Probleme im Synthesegang, weil sie das zweite Chiralitätszentrum des Naturstoffs erzeugt.
Prinzipiell sind an makrocyclischen Verbindungen zwei Arten diastereoselektiver Reaktionen realisierbar.
Zum einen können direkt benachbarte Zentren durch räumliche Behinderung oder Komplexierung dirigierenden Einfluß ausüben. Die zweite Möglichkeit setzt das Vorliegen energetisch günstiger Konformationen voraus, die eine deutliche Unterscheidung der verschiedenen Seiten des anzugreifenden Zentrums ermöglichen.

Untersuchungen [75-77] an bis zu 16-gliedrigen Ringen untermauern, daß die konformationelle Fluktuation einfacher makrocyclischer Verbindungen unter Normalbedingungen gering ist. Gestützt werden diese Erkenntnisse vor allem durch semiquantitative Berechnung der Spannungsenergie ausgewählter Konformationen sowie NMR-spektroskopische und röntgenographische Messungen.

W.C. Still et al. publizierten 1981 [78] die Ergebnisse von Alkylierungsreaktionen an einfachen 8- bis 13-gliedrigen Ketonen und Laktonen. Für die teilweise bemerkenswerten Stereoselektivitäten ist ein, mitunter mehrere Ringzentren entfernter Substituent ("Konformationsanker") verantwortlich, weil er bestimmt, ob und wie Konformationen populiert sind, die stereoselektive Reaktionen zulassen. In allen Fällen sagen Kraftfeld-Rechnungen die experimentellen Resultate sicher voraus.

Die Anwendung dieser grundlegenden Erfahrungen zeigt der Fortschrittsbericht einer Synthese des 16-gliedrigen Makrolides Rosaramicin [79]. So bilden sich bei der kinetisch kontrollierten Methylierung eines makrocyclischen Vorläufers, der mehrere Ringzentren entfernt zwei "Konformationsanker" besitzt, beide Diastereomere in einem Verhältnis von 20:1 (s. Schema 26).



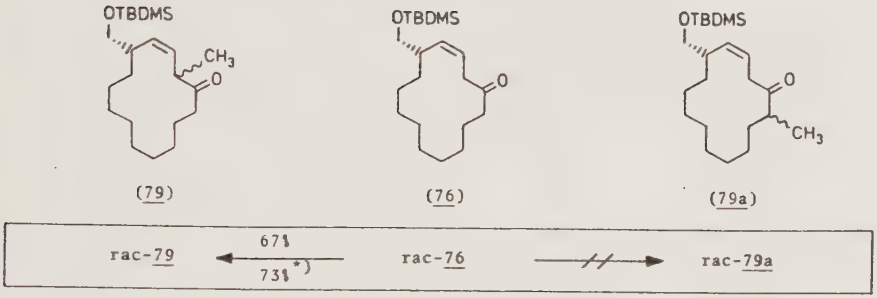
Schema 26

Ein weiteres Beispiel liefert die kinetisch kontrollierte Alkylierung des Zentrums C-7 nach der Hydrolyse des Thioketals an C-6 (s. Schema 26). Auch hierbei wird die Bevorzugung eines Diastereomeren beobachtet; die beiden C-7-Epimeren fallen in einem Verhältnis von 6:1 an.

Neben diesen präparativen Aspekten beleuchtet Still's Bericht auch die Problematik der Zuordnung der relativen Konfiguration anfallender makrocyclischer Epimere. In der Regel werden die jeweiligen Epimeren nicht die gleichen Konformationen bevorzugt populieren, so daß dynamische Analyseverfahren keine zweifelsfrei interpretierbaren Ergebnisse zulassen. So liefern beispielsweise die Messungen der intramolekularen Kern-Overhauser-Effekte im obigen Fall (s. Schema 26) keine eindeutigen Daten, die eine zugeordnete Strukturformel sicher beweisen könnten.

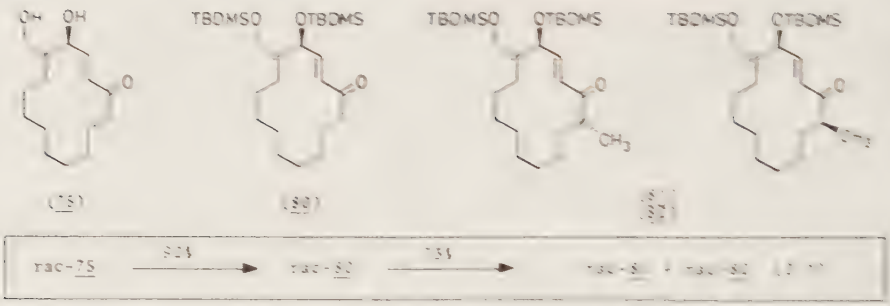
Die nachfolgend berichteten Experimente werden zeigen, daß das bearbeitete 14-gliedrige Ringsystem rac-75 bzw. dessen Abkömmlinge geeignete Konformationen besitzen, die stereoselektive Reaktionen ermöglichen.

Die frühzeitige Einführung der Methylgruppe an C-14 auf der Stufe des Silylethers rac-76 scheitet. Zwar erfolgt eine stereoselektive Alkylierung, jedoch mit der unerwünschten Regioselektivität (s. Schema 27). Es kann festgestellt werden, daß der Silylether das Zentrum C-2 nicht wirkungsvoll abschirmt, um die sperrige Base Lithiumdiisopropylamid (LDA) merklich bei der Deprotonierung dieses Zentrums zu stören. Als überwiegendes Produkt isoliert man in 73% Ausbeute das unerwünschte



Schema 27

Regioisomere rac-79 als einheitlich, doch unbestimmt konfiguriertes Produkt. Auch Modellbetrachtungen lassen unter Berücksichtigung einer Kopplungskonstanten von fast 11 Hz zwischen den Protonen an C-2 und C-3 keine Entscheidung über die vorliegende relative Konfiguration von C-2 bezüglich C-5 zu. In einer chromatographischen Vorfraktion können zwei weitere methylierte Verbindungen, vermutlich das zweite 2-Methylisomere sowie ein 14-Methylisomeres nachgewiesen werden.
Nach dem Scheitern der frühen Alkylierung des Zentrums C-14 zu rac-79a bietet sich als Alternative der Schutz des Diols rac-75 und die nachfolgende kinetisch kontrollierte Methylierung der α'-Position des α,β-ungesättigten Ketons an.
In bekannter Weise [63] gelangt man zum Bissilylether rac-80 in 92%-iger Ausbeute. Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei tiefen Temperaturen und Abfangen des Enolatanions mit Methyljodid bildet die beiden 14-Methylisomeren in einem Verhältnis von 2:1 (s. Schema 28). Sowohl die säulenchromatographische Trennung der Epimeren rac-81 und rac-82 als auch der NMR-spektroskopische Beweis ihrer entgegengesetzten Konfigu-



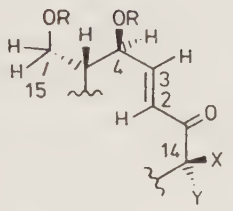
Schema 28

ration an C-14 läßt sich leicht bewältigen. Während das Kernresonanzspektrum des unmethylierten Vorläufers rac-80 die deutlich getrennten Signalgruppen für die beiden diastereotopen Protonen an C-14 bei 2.33 - 2.46 und 2.61 - 2.72 aufweist, besitzt das Isomere rac-81 nur das Hochfeld-Signal bei 2.57 - 2.66 und rac-82 nur die tieffeldverschobenen Linien bei 2.85 - 3.00.

Ein empfindlicher Indikator für konformationelle Unterschiede ist die Lage der UV-Maxima, weil ungleich gestörte Chromophore auf ungleiche Konformationen schließen lassen. Die gefundenen Werte, für rac-81 232 nm und für rac-82 228 nm, zeigen, daß die Epimeren verschiedene Konformationen vorzugsweise populieren.

Zur vollständigen Identifizierung der Epimeren fehlt nur noch die Bestimmung der relativen Konfiguration des methylierten Zentrums. Die Messung der intramolekularen Kern-Overhauser-Effekte (s. Tab. 2-4), die bei Studien über die Konformationen von Pikromycin- und Narbomycinderivaten wertvolle Informationen lieferten [80], ergeben zwar bei rac-81 und rac-82 eindeutige Effekte, doch läßt sich daraus kein haltbarer Strukturvorschlag ab-

rac-80							
NOE / ↯	2-H	3-H	4-H	15-H	15'-H	14-H	14'-H
2-H	./.	-	5 %	1.5 %	1 %	1 %	1.5 %
3-H	-	./.	4.5%	2 %	1 %	1 %	3 %
4-H	5 %	4.5%	./.	2 %	1.5 %	-	-
15-H	1 %	3 %	1.5%	./.	-	-	-
15'-H	1 %	1.5%	3 %	-	./.	-	-



Tab. 2: Gemessene Kern-Overhauser-Effekte von rac-80

rac-81							
NOE / ↯	2-H	3-H	4-H	15-H	15'-H	14-H	14-CH_3
2-H	./.	-	3 %	-	-	2 %	-
3-H	-	./.	6 %	2.5 %	-	4 %	-
4-H	1.5%	4 %	./.	0.5 %	1 %	-	-
14-H	1 %	1.5%	-	-	-	./.	*

* vorhanden, aber kein Wert ablesbar

Tab. 3: Gemessene Kern-Overhauser-Effekte von rac-81

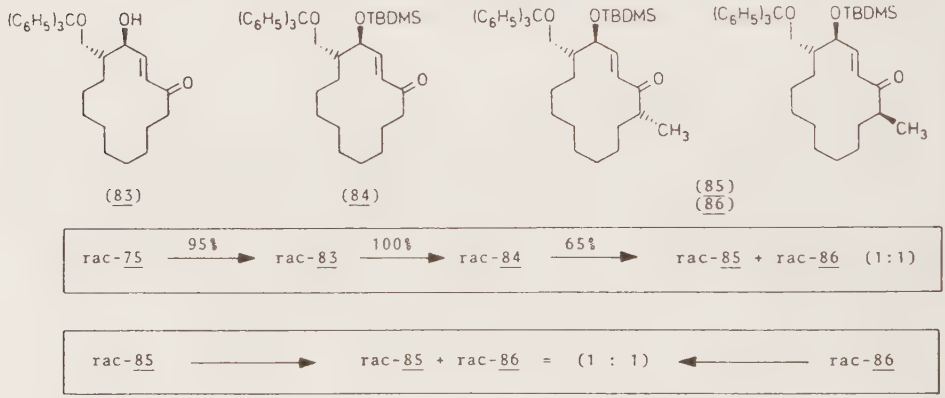
rac-82					
NOE / ↯	2-H	3-H	4-H	14-H	14-CH_3
2-H	./.	-	4 %	3 %	-
3-H	-	./.	8 %	5 %	-
4-H	2.5%	7 %	./.	-	-
14-H	2 %	4.5%	-	-	4 %

Tab. 4: Gemessene NOE's von rac-82

leiten.

Nachdem die Methylierung gelungen ist, wird eine subtilere Schutzgruppentechnik benötigt, weil eine Abwandlung der C-5-Seitenkette die selektive Freisetzung des primären Alkohols erfordert. Dafür ist eine Kombination aus Triphenylmethyl- und Silylether geeignet, da der Tritylether des primären Alkohols in Anwesenheit eines sekundären darstellbar [81] und außerdem später trotz Gegenwart eines Silylethers abspaltbar ist. Die Monotritylierung von rac-75 gelingt unter Katalyse von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) [81] mit 95% Ausbeute an rac-83 (s.

Schema 29). Die üblicherweise zur Silylierung von Alkoholgruppen verwendeten Bedingungen mit Imidazol [63] als Base versagen im Falle von rac-83. Erst durch den erneuten Einsatz von DMAP [82] gelingt die Silylierung des sekundären Alkohols mit einer Ausbeute von nahezu 100% des gemischten Bisethers rac-84.



Schema 29

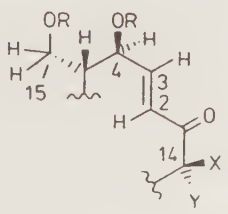
Die kinetisch kontrollierte Methylierung wird analog zur Alkylierung von rac-80 durchgeführt (s. Schema 28). Im Falle des Bisethers rac-84 beobachtet man allerdings keine Bevorzugung eines der beiden Diastereomeren rac-85 oder rac-86, deren Trennung den Einsatz der Hochdruckflüssigkeitschromatographie erfordert. Jedes der separierten Isomeren bildet unter Einwirkung von Natrium-tert.-butanolat in tert.-Butanol und Ether ein Gleichgewichtsgemisch, das beide Epimere zu gleichen Anteilen enthält (s. Schema 29). Identifizierung sowie versuchte Zuordnung der relativen Konfiguration mittels NOE-Messungen ver-

laufen im wesentlichen analog zu den Bissilylethern rac-80 bis rac-82. So zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum des unmethylierten Edukts rac-84 die Signale der beiden diastereotopen Protonen an C-14 getrennt bei 2.33 - 2.44 und 2.53 - 2.64, während rac-85 nur das hochfeldverschobene Signal bei 2.50 - 2.63 und rac-86 nur die Tieffeld-Linien bei 2.76 - 2.89 aufweist.

Die tritylierten Verbindungen bevorzugen offenbar andere Konformationen als die entsprechenden Bissilylether. Dies wird nicht nur durch das veränderte Isomerenverhältnis nach der Methylierungsreaktion, sondern auch durch die erheblich abweichende UV-Absorption der gesamten Tritylether belegt. Der Tritylrest begünstigt Konformationen, die eine Verdrillung des UV-Chromophors beinhalten. Als Folge verschiebt sich das UV-Maximum unter die Endabsorption und ist nur noch als Schulter bei 220 nm sichtbar. Erst nach der Abspaltung der Tritylgruppe können wieder UV-Maxima gemessen werden, die dann exakt mit den ermittelten Werten für die Bissilylether rac-81 und rac-82 übereinstimmen (s. Tab. 7).

rac-85							
NOE ↯	2-H	3-H	4-H	5-H	15-H	14-H	14-CH_3
2-H	./.	-	3 %	-	-	-	-
3-H	-	./.	8 %	3 %	4.5 %	5 %	-
4-H	2.5 %	5.5 %	./.	3.5 %	2 %	-	-
15-H	-	3 %	3 %	4.5 %	./.	-	-
14-H	2 %	3.5 %	-	1 %	-	-	*

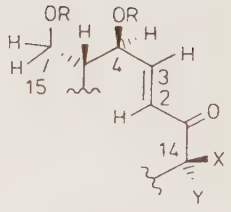
* vorhanden, aber kein Wert ablesbar



Tab. 5: Gemessene Kern-Overhauser-Effekte von rac-85

rac-86							
NOE / ↯	2-H	3-H	4-H	5-H	15-H	14-H	14-CH_3
2-H	./.	-	3 %	-	1 %	1 %	-
3-H	-	./.	5 %	-	2.5 %	2.5 %	-
4-H	3.5 %	5 %	./.	3 %	1.5 %	-	-
15-H	-	3.5 %	2.5 %	*	./.	-	-
14-H	1 %	3 %	1 %	-	-	-	7.5 %

* vorhanden, aber kein Wert ablesbar



Tab. 6: Gemessene Kern-Overhauser-Effekte von rac-86

Auch die intramolekularen Kern-Overhauser-Effekte der gemischten Bisether rac-85 und rac-86 (s. Tab. 5 und 6) lassen keine Zuordnung der relativen Konfiguration des Zentrums C-14 zu. Die zur sicheren Unterscheidung geeigneten charakteristischen Daten der C-14-Epimeren sind in Tab. 7 zusammengestellt. Darin

POLARE KOMPONENTEN					
Verb.-Nr.	λ_{max} (MeOH)	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 14-H	14-CH_3	Schmp.	R_f-Wert
rac-81	232 nm	2.57-2.66	1.12-1.15	69-71°C	0.22
rac-85	<220 nm	2.50-2.63	1.11-1.13	122-124°C	0.19
rac-90	232 nm	2.63-2.73	1.11-1.14	63-65°C	0.26
UNPOLARE KOMPONENTEN					
rac-82	229 nm	2.87-3.00	1.07-1.11	Öl	0.28
rac-86	<220 nm	2.76-2.89	1.07-1.09	82-85°C	0.22
rac-91	229 nm	2.95-3.11	1.09-1.11	Öl	0.35

Tab. 7: Daten zur Unterscheidung der 14-Methylisomeren

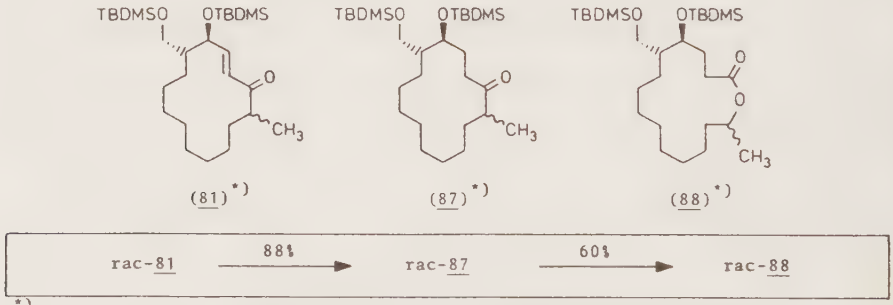
sind bereits die detritylierten Vertreter rac-90 und rac-91 berücksichtigt (vgl. Abschnitt 5.2.3.4.).

3.2.4.3. Modifizierung der C-5-Seitenkette und Baeyer-Villiger-Oxidation zum Lakton

Bereits 1899 zeigten Baeyer und Villiger [83] an Menthon und Campher die Oxidation von Ketonen zu Laktonen. Seither hat die Literatur über die Baeyer-Villiger-Oxidation einen beträchtlichen Umfang erreicht [84,85]. Stets neue Methoden [86] beweisen, daß ihre Weiterentwicklung noch immer im Fluß ist. Vorwiegend eingesetzt wird sie zur Oxidation kleiner, gespannter Ringsysteme [87]. Obwohl auch an größeren Cyclen recht ansprechende Ergebnisse erzielt wurden [68,88], ist ihre Anwendung in der Makrolidsynthese ohne Bedeutung [89], weil gewöhnlich die benötigten Ketone ebenso schwer zugänglich sind wie die Laktone.

Eine ausgeprägte und voraussagbare Regioselektivität zählt ebenso zu ihren Charakteristika wie der Erhalt der absoluten Konfiguration des wandernden Zentrums [90].
Die direkte Oxidation α,β-ungesättigter Ketone ist allerdings problematisch, weil eine komplexe Produktpalette beobachtet wird [91]. Dieser Umstand ist der leichten Oxidierbarkeit der primären Baeyer-Villiger-Oxidationsprodukte zuzuschreiben.
Das α,β-ungesättigte Keton rac-81 zeigt mit m-Chloroperoxybenzoesäure in siedendem Methylenchlorid keine Reaktion.
Um ein reaktionsfähiges Keton zu erhalten, das die Oxidation mit der verlangten Regioselektivität ermöglicht, wird die ole-

finische Doppelbindung des α,β-ungesättigten Ketons rac-81 entfernt. Unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle gelingt die Hydrierung von rac-81 zum gesättigten Keton rac-87 in 88% Ausbeute. Mit den oben genannten Bedingungen kann nun regioselektiv der gewünschte Sauerstoffeinschub zum Lakton rac-88 in 60% Ausbeute bewerkstelligt werden (s. Schema 30). Die Strukturbestimmung wird durch das stark tieffeldverschobene Proton am methylierten Zentrum C-15 (C-14 nach der Nummerierung des Ketons) gesichert.

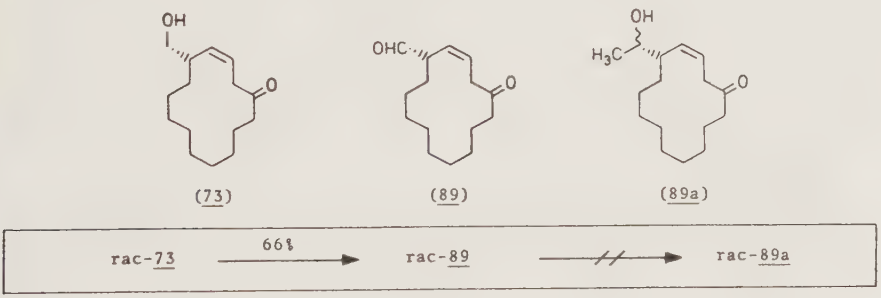


*) stereochemisch einheitlich, relative Konfiguration aber unbestimmt

Schema 30 [106]

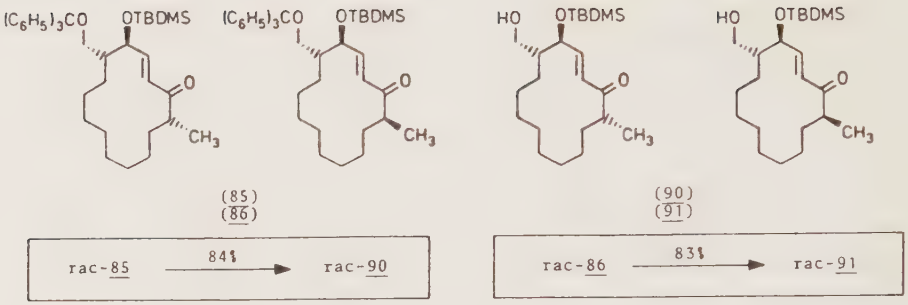
Nachdem Bedingungen für die Baeyer-Villiger-Oxidation gefunden sind, fehlt nur noch eine synthetisch günstige Modifikation der Seitenkette an C-5. Ihre Abwandlung in eine Acetylgruppe ist sinnvoll, weil diese, eventuell sogar gleichzeitig mit der Baeyer-Villiger-Oxidation zum Lakton, unter Erhalt der stereochemischen Information des Zentrums C-5, in eine Acetatgruppe überführt werden kann [92].

Bereits auf einer frühen Synthesestufe wird versucht, diese Umfunktionalisierung einzuleiten. Durch Collins-Oxidation [93] gewinnt man ausgehend von rac-73 den Aldehyd rac-89 in einer Ausbeute von 66%. Die versuchte selektive Methylierung des Aldehyds mit Methyl-titan-triisopropoxid [94] liefert aber kein definiertes Produkt. Offenbar erfolgt durch die hohe Basizität des Titanreagenzes hauptsächlich Deprotonierung [95] der der Zentren C-2 bzw. C-5 von rac-89 (s. Schema 31).



Schema 31

Bessere Voraussetzungen für eine chemoselektive Methylierung mit Methyl-titan-triisopropoxid sollte der Aldehyd rac-92 bieten (s. Schema 33). Für seine Darstellung ist zunächst eine selektive Spaltung der Tritylschutzgruppe von rac-85 bzw. rac-86 nötig. Die mit verschiedenen Bedingungen [96-98] gesammelten Erfahrungen faßt Tab. 8 zusammen. Am günstigsten verläuft die Detritylierung mit trockenem Zinkbromid in Nitromethan sowie definierten Mengen Wasser als Co-Solvens. Dabei liefert das Isomere rac-85 eine Ausbeute von 84%, rac-86 eine von 83% (s. Schema 32). Durch die Kernresonanzdaten kann der vollständige



Schema 32

Edukt	Reagenz, Bedingungen	Ausbeute
rac-86	$SnCl_2$ $2H_2O$, Pyr, RT, 3h	keine Umsetzung
rac-86	PPTs, MeOH, RT, 1h	keine Umsetzung
rac-86	p-TsOH, MeOH, RT, 4h	23%, unvollst. Umsatz
rac-84	Et_2AlCl in Hexan, CH_2Cl_2, RT, 2 min [96]	gering, viele polare Anteile
rac-85	$ZnBr_2$, CH_2Cl_2, MeOH, RT, 130 min [97]	72%
rac-86	$ZnBr_2$, CH_2Cl_2, MeOH, RT, 23h	24%
rac-85	$ZnBr_2$, CH_2Cl_2, H_2O, RT, 3h	77%
rac-85	$ZnBr_2$, CH_3NO_2/CH_2Cl_2=18:1, RT, 6h [98]	62%, unvollst. Umsatz
rac-85*)	$ZnBr_2$, CH_3NO_2/H_2O=60:1, RT, 45 min [96,98]	84%
rac-86*)	$ZnBr_2$, CH_3NO_2/H_2O=60:1, RT, 30 min [96,98]	83%

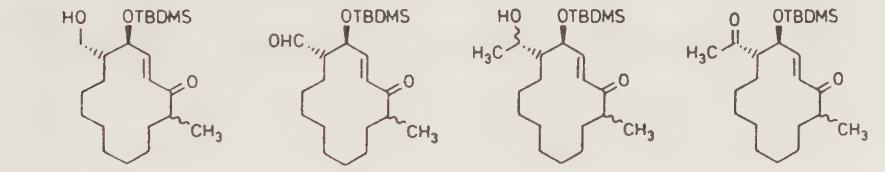
*) gelöst in CH_2Cl_2

Tab. 8: Ergebnisse verschiedener Bedingungen zur Detritylierung

Erhalt der Konfiguration aller asymmetrischen Zentren während der Abspaltung der Schutzgruppe belegt werden.

Die nachfolgende schonende Oxidation des Alkohols rac-90 durch die Ratcliffe-Variante [99] der Collins-Oxidation führt zum Aldehyd rac-92 (s. Schema 33). Auf seine Isolierung wird verzichtet,

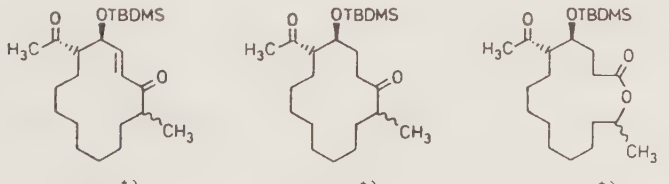
weil schon bei der Umkristallisation aus n-Pentan in beträchtlichem Umfang die Weiteroxidation zur Carbonsäure erfolgt. Im zunächst zur Methylierung des Aldehyds mit Methyl-titan-triisopropoxid benutzten Methylenchlorid [94b] läßt sich selbst nach 48 Stunden bei Raumtemperatur nur ein mäßiger Umsatz erkennen. In technischem Hexan [107] dagegen ist das Edukt binnen einer Stunde vollständig umgesetzt [94a]. Ohne Separierung der beiden entstandenen diastereomeren Alkohole rac-93 wird erneut nach Ratcliffe oxidiert. Nach diesem Verfahren isoliert man das Acetylketon rac-94 in einer Gesamtausbeute von 78% über alle drei Stufen (s. Schema 33).



rac-90 ⟶ {rac-92} ⟶ {rac-93} —78%**)→ rac-94

*) stereochemisch einheitlich, relative Konfiguration aber unbestimmt

**) bezogen auf rac-90



rac-94 —90%→ rac-95 —62%→ rac-96

*) stereochemisch einheitlich, relative Konfiguration aber unbestimmt

Schema 33 [106]

Dem bereits erprobten Weg folgend, führt die Hydrierung der olefinischen Doppelbindung mit Palladium auf Aktivkohle in ethanolischer Lösung mit 90%-iger Ausbeute zum Diketon rac-95. Die Baeyer-Villiger-Oxidation zum Lakton rac-96 gelingt mit m-Chloroperoxybenzoesäure in siedendem Methylenchlorid in 62% Ausbeute (s. Schema 33). Mit dem gewählten Verfahren wird zwar das makrocyclische Keton erwartungsgemäß zum Lakton oxidiert, aber die Überführung der Acetylgruppe ins Acetat kann damit nicht bewältigt werden.

Bei der Fülle der Reagenzien, die zur Baeyer-Villiger-Oxidation verwendet werden können, bleiben noch viele Möglichkeiten zur Lösung dieser Aufgabe offen, insbesondere Peroxytrifluoressigsäure [100] oxidiert in vielen Fällen Acetylgruppen zum Acetat.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit stellt ein Konzept zur photochemischen Totalsynthese des Makrolid-Antibiotikums A 26771 B vor.
Mit Hilfe einfacher Reaktionsschritte wird zunächst aus den preiswerten technischen Produkten Cyclododecanon und Acrolein das bicyclische o-Chinolacetat rac-50 dargestellt.
Cyclotridecanon, das durch Homologisierung mit Diazomethan aus Cyclododecanon hergestellt wird, ergibt analog das homologe, überbrückte o-Chinolacetat rac-66.
Das photochemische Reaktionsverhalten von rac-50 und rac-66 deckt sich mit dem der bekannten, methylsubstituierten o-Chinolacetate. So fragmentieren die Bicyclen rac-50 und rac-66 bei der Bestrahlung in Methanol zu den makrocyclischen Dienolacetaten rac-67 und rac-68. In der thermischen Folgereaktion der prochiralen dienylketenischen Phototransienten erhalten rac-67 und rac-68 ihr jeweils einziges Chiralitätszentrum.
An diesem Zentrum orientiert sich der weitere stereokontrollierte Aufbau des Diols rac-75, zu dem man durch Reduktion von rac-67, Epoxidierung und Öffnung des erhaltenen Oxirans gelangt.
Mit der Einführung verschiedener Schutzgruppen in rac-75 entstehen die Bisether rac-80 und rac-84. Die kinetisch kontrollierten Methylierungen von rac-80 und rac-84 verlaufen unter Bildung eines 2:1- bzw. 1:1-Gemisches der möglichen Diastereomeren. Ihre leichte chromatographische Trennbarkeit und einfache basekatalysierte Equilibrierbarkeit macht das jeweils

erwünschte reine Diastereomere zugänglich. Trotz gründlicher Messung der intramolekularen Kern-Overhauser-Effekte mehrerer Vertreter ist die Zuordnung der relativen Konfiguration des methylierten Zentrums nicht möglich.

Die verwendete Schutzgruppenkombination aus Trityl- und Silylether gestattet anschließend die selektive Freisetzung der primären Alkoholfunktion aus rac-85 und rac-86. Dabei bleibt die Konfiguration aller asymmetrischen Zentren vollständig erhalten.

Nachfolgend wird der Hydroxymethylsubstituent mit sehr guten Ausbeuten in eine Acetylgruppe umgewandelt. Dies geschieht durch Oxidation nach Ratcliffe, Alkylierung mit Methyl-titantriisopropoxid sowie erneuter Ratcliffe-Oxidation.

Die Baeyer-Villiger-Oxidation der makrocyclischen Ketone rac-87 und rac-95 führt dann selektiv zu den entsprechenden Laktonen rac-88 und rac-96.

5. EXPERIMENTELLER TEIL

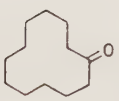
5.0. Allgemeine experimentelle Bedingungen

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Heiztischmikroskop nach Kofler. - UV: Cary 15 (Applied Physics Corporation) und Zeiss PMQ II. - IR: Perkin-Elmer 257 (für Spektren als Film oder in KBr) und Beckman 4230 (für Spektren in Lösung); die Intensität der Banden wurde mit s = sehr intensiv, m = mittelmäßig intensiv und w = wenig intensiv angegeben; die Position der Banden justierte man mit einem Eichfilm aus Polystyrol. - NMR: Varian T 60 (^{1}H-NMR), Bruker HX 9014-15" mit Akkumulations- und Fourier-Transformationseinheit Nicolet 1080 (^{1}H-NMR), Bruker WH 270 mit Aspect 2000 Computer und Nicolet NT 300 WB (jeweils ^{1}H- und ^{13}C-NMR); TMS als interner Standard (δ = 0.00 ppm); die Feinstruktur der Protonensignale wurde mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multiplett) und ψs (Pseudosingulett) usw. angegeben; die Lage der ^{13}C-Signale entnahm man den Breitband-entkoppelten Spektren, die Feinstruktur (s, d, t, q) den off-resonance Spektren. - Dünnschichtchromatographie (DC): Fertigplatten Kieselgel F 254/366 (Woelm), Schichtdicke 0.25 mm; die Chromatogramme wurden im Fluotestgerät (Quarzlampengesellschaft Hanau) oder durch Einwirken von Jod sichtbar gemacht. - Säulenchromatographie: Silica 63-200 (Woelm). - Analytische Gaschromatographie (GC): Hewlett-Packard 5750 mit Integrator 3370 A; 2.2 m Säulenlänge, 2.5 mm lichte Weite, 3 % XE 60 auf Chromosorb-

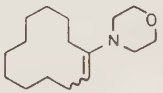
W-AW-DMCS (80-100 mesh); der Einspritzblock war auf 270°C, der Flammenionisationsdetektor auf 300°C aufgeheizt; die angegebenen Temperaturen beziehen sich auf die Ofenkammer; Stickstoff diente als Trägergas. - Flüssigkeitschromatographie unter Druck; analytisch (HPLC) durch Waters 204 mit Zweikanal-Potentiometerschreiber BBC Metrawatt Servogor 220; präparativ (präp. HPLC) durch Waters Prep LC System 500; die Angaben in Klammern bedeuten der Reihe nach mobile Phase, stationäre Phase, Pumpleistung oder Detektionsweise. - Elementaranalysen wurden von den Analytischen Laboratorien in Engelskirchen und bei Prof. Dr. W. Ried, Universität Frankfurt/Main durchgeführt. - Die präparativen Bestrahlungen nahm man in einem Rayonet-Photoreactor der Southern New England Ultraviolett Co. vor. - Bestrahlungen im Küvettenraum des Cary 15 (Formalkinetik) wurden mit einem Hochdruckbrenner HBO 200 (Osram) in Verbindung mit einem Gittermonochromator Modell 5 (Bausch & Lomb) durchgeführt. - Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden gereinigt bzw. absolutiert; der verwendete Petrolether siedete zwischen 40 und 80°C.

5.1. Darstellung des 2,4-Cyclohexadienons rac-50

5.1.1. Darstellung von 1-(4-Morpholinyl)-cyclododecen (44)[38]



(43)



(44)

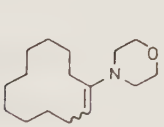
In einer Stickstoffatmosphäre erhitzte man eine Lösung aus 91.2 g (0.5 Mol) Cyclododecanon (43), 87 g (1 Mol) Morpholin, 1 g para-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und 400 ml Toluol unter Wasserabscheidung 96 h am Rückfluß. Nach Zugabe von drei Spatelspitzen Calciumhydrid zog man das Lösungsmittel und überschüssiges Morpholin im Rotationsverdampfer weitestgehend ab. Der Rückstand wurde einer Destillation im Ölpumpenvakuum unterworfen, bei der die Destillationsbrücke bis in die Spitze mit 70°C heißem Wasser beschickt wurde. Dieses Verfahren ist notwendig, weil die ersten Fraktionen Cyclododecanon (43) enthalten, das in einer üblichen Brücke auskristallisiert.
Bei 123 - 126°C/0.02 Torr fing man 84.83 g (67.5 %) des Enamins 44 als zähes Öl auf (Lit. [38]: 128 - 130°C/0.05 Torr).
Alle bis 123°C/0.02 Torr aufgefangenen Fraktionen nahm man in Ether auf und wusch je zweimal mit 1N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- sowie einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung. Nach der Trocknung über Magnesiumsulfat ent-

fernte man das Lösungsmittel i. Vak. und trocknete bis zur Gewichtskonstanz im Ölpumpenvakuum. Man gewann so 25.56 g (28.0 %) des Eduktes zurück und erhielt 44 somit in 93.7 % Ausbeute bezogen auf umgesetztes Edukt. - IR (Film): 3040 (w, olefin. C-H), 2920, 2845 und 2805 (s, ges. C-H), 1638 (m, C=C), 1123 cm^{-1} (s, C-O). - UV (n-Hexan): λ_{max} (ε) = 222 nm (9000); Lit Lit. [38]: λ_{max} (ε) = 221 nm (8900). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.18 - 1.57 (m, 16 H, 4-H bis 11-H), 2.03 - 2.14 (ψq, $J_{3/2}$ = 7.4 Hz, $J_{3/4}$ = 6.7 Hz, 1 H, 3-H), 2.18 - 2.27 (t, $J_{12/13}$ = 7.0 Hz, 1 H, 12-H), 2.68 - 2.78 (ψt, J_{NCH_2/OCH_2} = 4.7 Hz, 4 H, CH_2NCH_2), 3.66 - 3.73 (ψt, J_{OCH_2/NCH_2} = 4.7 Hz, 4 H, CH_2OCH_2), 4.30 - 4.38 (t, $J_{2/3}$ = 7.4 Hz, 1 H, 2-H).

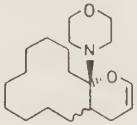
Anmerkung: Bei größeren Ansätzen ergaben sich die folgenden Ausbeuten: 1 Mol 43 lieferte 147.90 g (58.8 %)
2.5 Mol 43 lieferte 328.82 g (52.3 %)

5.1.2. Darstellung eines Gemisches aus 15-(4-Morpholinyl)-bicyclo{9.3.1}pentadec-1(15)-en-12-ol und 15-(4-Morpholinyl)-bicyclo{9.3.1}pentadec-11(15)-en-12-ol (rac-46)[37]

5.1.2.1. Darstellung von 1-(4-Morpholinyl)-16-oxa-bicyclo-{10.4.0}hexadec-14-en (rac-45)



(44)



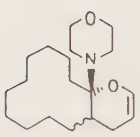
(45)

In einer Stickstoffatmosphäre legte man 25.0 g (99 mMol) des Enamins 44 in 190 ml absolutem Methanol vor. Bei einer Innentemperatur von -5 bis -10°C tropfte man innerhalb von 2 h eine Lösung aus 10.5 ml (157 mMol) frisch destilliertem Acrolein und 20 ml absolutem Methanol zu. Nachdem das Gemisch weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt worden war, saugte man das ausgefallene Produkt ab und wusch mit 100 ml eiskaltem, trokkenem Methanol aus. Sodann trocknete man bei 40°C bis zum Erreichen der Gewichtskonstanz im Ölpumpenvakuum, kristallisierte aus trockenem Aceton um und isolierte 21.40 g (70.0 %) des Dihydropyranderivates rac-45, das bei 88 - 93°C schmolz. - IR (KBr): 3090 (w, -O-CH=), 2940, 2845 und 2805 (s, ges. C-H),

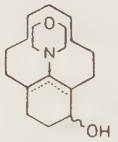
1662 (s, C=C), 1470 (s), 1272 (s), 1110 (s, C-O), 994 cm^{-1} (s); IR (CCl_4): 3065 (w, -O-CH=), 2930 und 2855 (s, ges. C-H), 1655 (s, C=C), 1118 cm^{-1} (s, C-O). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.13 - 2.15 (m, 23 H, 2-H bis 13-H), 2.65 - 2.92 (zweimal dt, $^2J_{CH_2N}$ = 11.9 Hz, J_{CH_2N/CH_2O} = 4.6 Hz, 4 H, CH_2NCH_2), 3.55 - 3.65 (t, J_{CH_2O/CH_2N} = 4.6 Hz, 4 H, CH_2OCH_2), 4.60 - 4.70 (m, 1 H, 14-H), 6.05 - 6.09 (dd, $J_{15/14}$ = 4.0 Hz, $J_{15/13}$ = 2.0 Hz, 1 H, 15-H). Zusätzliches Einstrahlen in das Signal bei 6.05 - 6.09 führte zu einem breiten Dublett bei 4.60 - 4.70 sowie der Ausbildung einer Feinstruktur bei 1.60 - 1.78. Entkoppeln bei 4.60 - 4.70 ergab bei 6.05 - 6.09 ein Singulett und bei 1.60 - 1.78 eine deutliche Vereinfachung. Einstrahlung bei 3.55 - 3.65 lieferte ein Doppeldublett bei 2.65 - 2.92 und Entkopplung des Signals bei 2.65 - 2.92 vereinfachte das Triplett bei 3.55 - 3.65 zum Singulett. -

$C_{19}H_{33}NO_2$	(307.48)	ber.	C 74.22	H 10.82	N 4.56	O 10.41
		gef.	C 74.20	H 10.70	N 4.41	O 10.36

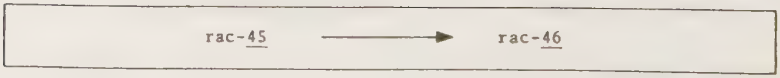
5.1.2.2. Isomerisierung von rac-45 zu rac-46



(45)



(46)

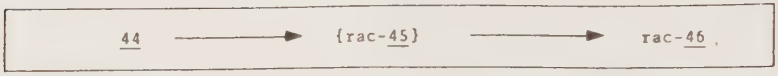


In trockener Stickstoffatmosphäre erwärmte man 20.36 g (66.2 mMol) des Dihydropyrans rac-45 in 160 ml absolutem Methanol 1 h auf 40°C. Nach dem Erkalten zog man das Lösungsmittel i. Vak. ab und behielt ein gelbliches, festes Rohprodukt zurück, das im Vakuum einer Ölpumpe von anhaftendem Methanol befreit wurde. Man erhitzte kurze Zeit in 350 ml trockenem technischem Hexan, ließ über Nacht im Kühlschrank auskristallisieren und isolierte 14.79 g (72.6 %) des Enamingemisches rac-46.
Schmp. 113 - 123°C (techn. Hexan); Lit. [37]: 131 - 132°C [101]. - IR (KBr): 3460 (s, OH), 2920, 2850 und 2800 (s, ges. C-H), 1641 (m, C=C), 1109 cm^{-1} (s, C-O). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.05 - 2.15 (m, 21 H, Methylenprotonen und OH, 1 H D_2O-austauschbar), 2.22 - 2.58 (m, 2 H, allyl. Protonen), 2.61 - 2.83 (m, 4 H, CH_2NCH_2), 2.84 - 3.05 (m, 1 H, allyl. Proton), 3.61 - 3.89 (m, 5 H, CH_2OCH_2 und Carbinolproton). -

$C_{19}H_{33}NO_2$ (307.48) ber. C 74.22 H 10.82 N 4.56
gef. C 74.13 H 10.58 N 4.49

Anmerkungen: Das genaue Verhältnis der beiden Enamine war ^{1}H-NMR-spektroskopisch nicht zu bestimmen. Auf den Einsatz aufwendiger Verfahren wurde verzichtet, da die nachfolgende Hydrolyse beider Enamine zum gleichen Produkt führt.

5.1.2.3. Routineverfahren zur Gewinnung von rac-46 aus 44



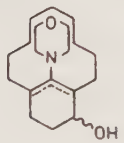
In einer Stickstoffatmosphäre legte man 84.8 g (337 mMol) des Enamins 44 in 700 ml absolutem Methanol vor. Bei einer Innentemperatur von -5 bis -10°C tropfte man innerhalb von 3 h eine Lösung aus 35.6 ml (533 mMol) frisch destilliertem Acrolein und 65 ml absolutem Methanol zu. Nach dem das Gemisch weitere 2 h bei dieser Temperatur gehalten worden war, saugte man das ausgefallene Produkt ab und wusch mit 200 ml eiskaltem, trokkenem Methanol aus.

Den scharf abgesaugten Niederschlag suspendierte man unter trockenem Stickstoff in 450 ml absolutem Methanol, rührte 1 h bei 40°C und ließ die nunmehr homogene, klare Lösung über Nacht unter Rühren abkühlen. Von der erneut heterogenen Mischung zog man das Methanol i. Vak. ab und trocknete den Rückstand bis zur Gewichtskonstanz im Ölpumpenvakuum. Anschließend refluxierte man das gelbe, feste Rohprodukt unter Stickstoff mit 200 ml trockenem technischem Hexan und ließ über Nacht im Kühlschrank vollständig auskristallisieren. Es wurde abgesaugt, mit 100 ml eiskaltem technischem Hexan gewaschen und erneut im Ölpumpenvakuum getrocknet. Man erhielt so 56.25 g (54.2 %) des Enamingemisches rac-46.

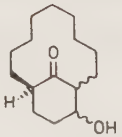
Das gleiche Verfahren lieferte mit 1.57 Mol 44 55.7 % Ausbeute. Die charakteristischen Daten waren mit denen des nach Ab-

schnitt 5.1.2.2. gewonnenen Materials identisch.

5.1.3. Darstellung von 12-Hydroxy-bicyclo{9.3.1}pentadecan-15-on (rac-47)[37]



(46)



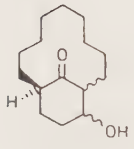
(47)

56.1 g (182.5 mMol) des Enamingemisches rac-46 löste man in 350 ml Chloroform und versetzte mit 500 ml 10 proz. Salzsäure. Dieses Zwei-Phasen-System rührte man 6 h kräftig bei Raumtemp. Anschließend dampfte man das organische Lösungsmittel i. Vak. ab, füllte mit Wasser auf etwa 800 ml Volumen auf und gab 20 g festes Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat zu. Dann versetzte man vorsichtig bis pH 3 mit festem Natriumcarbonat und fügte schließlich bis zum Erreichen von pH 6 wiederum Dinatriumhydrogenphosphat zu. Die nachfolgende Perforation mit Ether lieferte nach 35 h ein festes, bräunlich-weißes Rohprodukt. Man unterwarf es einer Kugelrohrdestillation (Badtemp. 158 - 160°C/ 0.03 Torr) und erhielt 38.69 g (89.0 %) des Aldols rac-47. - Lit. [37]: 150 - 151°C/1 Torr. - Schmp. 111 - 112°C (techn. Hexan); Lit. [37]: 123 - 124°C (Hexan). - DC: 0,14 (Petrolether/

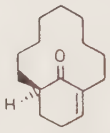
Essigester = 5+1). - IR (KBr): 3350 (s, OH), 2920 (s, ges. C-H), 1705 (s, C=O ges. Keton), 1058 cm^{-1} (s, C-O). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): δ = 1.0 - 3.5 (m, 25 H, davon 1 H D_2O-austauschbar), 3.9 - 4.2 (m, 1 H, 12-H).

Anmerkung: Das Aldol rac-47 war lt. DC stets mit Spuren des Dehydratisierungsproduktes verunreinigt.

5.1.4. Darstellung von Bicyclo{9.3.1}pentadec-11-en-15-on (rac-48)[37]



(47)



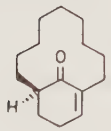
(48)

rac-47 ⟶ rac-48

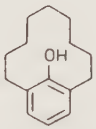
36.42 g (152.8 mMol) des Aldols rac-47 löste man in 200 ml Toluol, fügte 4 g para-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und erhitzte 15 min. unter Wasserabscheidung zum Rückfluß. Nach der Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. filtrierte man das zum Kristallisieren neigende Öl über 200 g Kieselgel. Man eluierte mit Petrolether/Essigester = 8+1, destillierte im

Kugelrohr (Badtemp. 140 - 143°C/0.3 Torr) und isolierte 32.83 g (97.5 %) des α,β-ungesättigten Ketons rac-48. - Schmp. 68 -70°C (techn. Hexan oder Ethanol); Lit. [37]: 59 - 60°C (Hexan); Lit.[32b]: 67 - 68°C (Ethanol). - GC: 190°C. - DC: R_f = 0.45 (Petrolether/Essigester = 5+1). - UV (n-Hexan): λ_{max} (ε) = 231 nm (8450). - IR(KBr): 3030 (w, olefin. C-H), 2920 und 2850 (s, ges. C-H), 1669 (s, C=O α,β-unges. Keton), 781 (m), 734 cm^{-1} (m). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): δ = 1.0 - 3.0 (m, 23 H, gesättigte Protonen), 6.3 - 6.5 (m, 1 H, olefin. Proton).

5.1.5. Darstellung von Bicyclo{9.3.1}pentadeca-1(15),11,13-trien-15-ol (49)



(48)



(49)

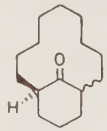
Eine Lösung aus 15.0 g (68.1 mMol) des α,β-ungesättigten Ketons rac-48, 130 ml para-Cymol und 7.8 ml (68.2 mMol) Mesityloxid wurde mit 1.5 g 10 proz. Palladium auf Aktivkohle versetzt. Unter Stickstoff erhitzte man diese Mischung zum Rückfluß und kontrollierte den Reaktionsfortgang gaschromatographisch (190°C).

Nach 400 min. (<2 % Edukt) beendete man die Reaktion, ließ Erkalten, saugte vom Katalysator ab und wusch mit reichlich Methylenchlorid aus. Im Wasserstrahlvakuum entfernte man die leicht flüchtigen Bestandteile, im Ölpumpenvakuum para-Cymol sowie andere schwerer flüchtige Anteile (Badtemp. bis 80°C). Anschließend unterwarf man das Gemisch einer Kugelrohrdestillation, bei der zunächst verbliebene Lösungsmittelreste (bis Badtemp. 110°C/0.5 Torr) abgetrennt und schließlich 14.9 g Rohprodukt (Badtemp. bis 160°C/0.5 Torr) aufgefangen wurden. Die Auftrennung des Rohgemisches erfolgte mit Hilfe der präp. HPLC (Petrolether/Ether = 10+0.5, 2 Kartuschen PrepPAK Silica/ Waters, 0.1 l/min). Nach der abschließenden Kugelrohrdestillation (Badtemp. 123 - 125°C/0.15 Torr) fielen 12.23 g (82.3 %) des Phenols 49 an. - Lit.[32b,32c]: 130 - 140°C/0.07 Torr. - analytische HPLC: Isooktan/Ether = 10+0.5, μ-Porasil, 254 nm, Refraktometer. - GC: 190°C. - DC: R_f = 0.31 (Petrolether/Aceton = 8+1). - IR (Film): 3600 und 3570 (m, OH), 3040 und 3020 (w, aromat. C-H), 2920 und 2860 (s, ges. C-H), 1592 (w, aromat. C=C), 1462 (s, $-CH_2-$), 772 (m, C-H 1,2,3-trisubst. Aromat), 748 cm^{-1} (m). - UV (Ethanol): λ_{max} (ε) = 277 nm (1616) und 281 nm (1606). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.35 - 0.54 (m, 2 H, Methylenprotonen), 0.85 - 1.56 (m, 10 H, Methylenprotonen), 1.90 - 2.05 (m, 2 H, Methylenprotonen), 2.36 - 2.50 (ddd als 7-Liniensignal, $^2J_{2(10)}$ = 14.0 Hz, $J_{2/3(10/9)}$ = 9.2 Hz, $J_{2/3'(10/9')}$ = 4.8 Hz, 2 H, je ein benzyl. 2-H und 10-H), 2.95 - 3.10 (ddd, $^2J_{2'(10')}$ = 14.0 Hz, $J_{2'/3'(10'/9')}$ = 6.6 Hz, $J_{2'/3(10'/9)}$ = 4.8 Hz, 2 H, je ein benzyl. 2'-H und

10'-H), 4.78 (s, 1 H, OH D_2O-austauschbar), 6.73 - 6.80 (ψdd, 2 H, aromat. 12-H und 14-H), 6.88 - 6.92 (ψd, 2 H, aromat. 13-H). Die aromatischen Protonen ergeben ein Spinsystem höherer Ordnung. Dies belegen die Ergebnisse von Simulationsversuchen (Computer Aspect 2000). -

$C_{15}H_{22}O$ (218.34) ber. C 82.52 H 10.16
gef. C 82.80 H 10.17

Als unpolares Nebenprodukt isolierte man zusätzlich 1.96 g Bicyclo{9.3.1}pentadecan-15-on (rac-51).
Nach Umkristallisation aus Methanol erhielt man 1.57 g (10.4 %) des Ketons in Form weißer Nadeln, die bei 80 - 81°C schmolzen. Lit.[37]: 71 - 72°C (Methanol); Lit.[32b]: 58 - 60°C (Methanol). -

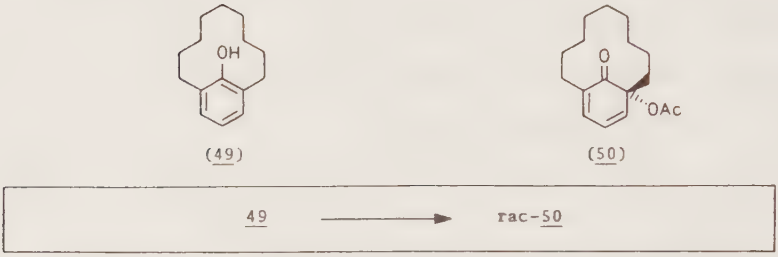


(51)

GC: 190°C. - DC: R_f = 0.55 (Petrolether/Aceton = 8+1). - IR (KBr): 2970, 2920 und 2840 (s, ges. C-H), 1705 cm^{-1} (s, C=O ges. Keton). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 1.80 - 2.40 (m, 24 H, Methylenprotonen), 2.40 - 3.20 (m, 2 H, α-ständige 1-H und 11-H). -

$C_{15}H_{26}O$ (222.37) ber. C 81.02 H 11.79
gef. C 81.31 H 11.51

5.1.6. Darstellung von 1-Acetoxy-bicyclo[9.3.1]pentadeca-11,13-dien-15-on (rac-50)



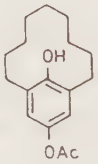
Im trockenen Kolben legte man unter einer Argonatmosphäre 86.6 g (169.9 mMol) 87 proz. eisessigfeuchtes Bleitetraacetat in 10 ml Chloroform (über basisches Aluminiumoxid Aktivität Super I filtriert) vor. Innerhalb von 75 min. tropfte man unter Lichtausschluß 26.20 g (120.0 mMol) des Phenols 49 gelöst in 100 ml Chloroform (filtriert wie oben) zu. Durch gelindes Kühlen mit einem Wasserbad hielt man die Innentemperatur während der Zugabe zwischen 17 und 25°C. Man rührte 2 h bei Raumtemp., versetzte zur Zerstörung des überschüßigen Oxidationsmittels mit 5.0 ml (72.4 mMol) Ethylenglykol und rührte weitere 20 min. Zur Aufarbeitung fügte man 200 ml wäßrige, gesättigte Natriumchloridlösung zu, rührte 20 min. bei Raumtemp. und saugte anschließend das ausgefallene Salz mit einer Nutsche ab. Die organische Phase des Filtrats zog man je zweimal mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung aus. Nach der Trocknung über Magnesiumsulfat dampfte man i. Vak. ein. Die Isolierung des

Produktes erfolgte mit Hilfe der präp. HPLC (Benzol/Essigester = 10+0.1, 2 Kartuschen PrepPAK Silica/Waters, 0.1 l/min). Man gewann so 16.79 g (50.6 %) reines Dienon rac-50, das aus Benzol/techn. Hexan = 1+2 kristallisiert wurde. - Schmp. 104 - 105°C (techn. Hexan); 104.5 - 105.5°C (Benzol/techn. Hexan = 1+2). - Sdp. 180 - 185°C/0.1 Torr. - analytische HPLC: Benzol/Essigester = 10+0.1 , Machery & Nagel Nucleosil 50-10, 280 nm, 254 nm, Refraktometer. - GC: 210°C. - DC: R_f = 0.39 (techn. Hexan/Aceton = 4+1). - IR (KBr): 3035 (m, olefin. C-H), 2930 und 2855 (s, ges. C-H), 1739 (s, C=O ges. Ester), 1672 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1640 (w, C=C), 1371 (s, CH_3-Def.), 1244 (s, C-O), 729 cm^{-1} (s); IR (CCl_4): 3030 (w, olefin. C-H), 2930 und 2850 (s, ges. C-H), 1748 (s, C=O ges. Ester), 1684 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1640 (w, C=C), 1371 (s, CH_3-Def.), 1241 (s, C-O), 717 cm^{-1} (s). - UV (n-Hexan): λ_{max} (ε) = 303 nm (4510); UV (Methanol): λ_{max} (ε) = 307 nm (3830); UV (2,2,2-Trifluorethanol): λ_{max} (ε) = 309 nm (3680). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.0 - 2.0 (m, 17 H, Methylenprotonen), 2.13 (s, 3 H, $OCOCH_3$), 2.85 - 3.0 (m, 1 H, Methylenproton), 6.05 - 6.15 (dd, $J_{13/14}$ = 9.8 Hz, $J_{12/13}$ = 5.6 Hz, 1 H, 13-H), 6.15 - 6.20 (dd, $J_{14/13}$ = 9.8 Hz, $J_{14/12}$ = 1.7 Hz, 1 H, 14-H), 6.60 - 6.70 (dt, $J_{12/13}$ = 5.6 Hz, $J_{12/14}$ = $J_{12/10}$ = 1.7 Hz, 1 H, 12-H). Zusätzliches Einstrahlen in das Signal bei 6.60 - 6.70 vereinfachte die Signale bei 6.15 - 6.20 und 6.05 - 6.15 jeweils zu einem Dublett. ^{1}H-NMR (C_6D_6, 270 MHz): δ = 0.8 - 1.9 (m, 20 H, 17 Methylenprotonen und $OCOCH_3$), 2.9 - 3.1 (m, 1 H, Methylenproton), 5.6 - 5.7 (dd, $J_{13/14}$ = 9.6 Hz, $J_{13/12}$ = 5.9 Hz,

1 H, 13-H), 5.90 - 5.95 (ddd, $J_{14/13}$ = 9.6 Hz, $J_{14/12}$ = 1.8 Hz, J = 0.7 Hz, 1 H, 14-H), 6.00 - 6.05 (m, 1 H, 12-H). - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 67.88 MHz): δ = 17.41 (m, 1 C), 20.59 (q, 1 C, $OCO\underline{C}H_3$), 22.47 (m, 1 C), 22.58 (m, 1 C), 23.40 (m, 1 C), 23.85 (m, 1 C), 26.29 (m, 1 C), 26.37 (m, 1 C), 29.44 (m, 1 C), 34.61 (t, 1 C), 85.18 (s, 1 C, C-1), 120.91 (d, 1 C, C-13), 137.04 (d, 1 C, C-12), 139.09 (s, 1 C, C-11), 141.79 (d, 1 C, C-14), 169.63 (s, 1 C, $O\underline{C}OCH_3$), 199.32 (s, 1 C, C=O α,β-unges. Carbonyl). -

$C_{17}H_{24}O_3$ (276.38) ber. C 73.88 H 8.75
gef. C 73.89 H 8.65

Als Hauptproblem bei der chromatographischen Reinigung stellte sich das para-acetoxylierte Phenol 52 heraus. Wegen der fast gleichen chromatographischen Mobilitäten von rac-50 und 52 waren bei der Reinigung mit der präp. HPLC benzolhaltige und bei der säulenchromatographischen Trennung acetonhaltige Laufmittelgemische nötig.



(52)

Schmp. 160 - 161°C (techn. Hexan). - analytische HPLC: Benzol/Essigester = 10+0.1, Machery & Nagel Nucleosil 50-10, 280 nm, 254 nm, Refraktometer. - DC: R_f = 0.31 (techn. Hexan/Aceton = 4+1). - IR (KBr): 3475 (s, OH), 3030 (w, aromat. C-H), 2980, 2920 und 2855 (s, ges. C-H), 1741 (s, C=O phenolischer Ester), 1612 und 1598 (w, aromat. C=C), 1373 (m, CH_3-Def.), 1225 (s, C-O phenolischer Ester), 1025 cm^{-1} (m). - UV (Etha-

nol): λ_{max} (ε) = 283 nm (2000). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.37 - 0.58 (m, 2 H, Methylenprotonen), 0.83 - 1.52 (m, 10 H, Methylenprotonen), 2.22 - 2.39 (s bei 2.27 überlagert mit ddd als 7-Liniensignal, $^2J_{2(10)}$ = 13.8 Hz, $J_{2/3(10/9)}$ = 6.9 Hz, $J_{2/3'(10/9')}$ = 4.8 Hz, 5 H, $OCOCH_3$, 10-H und 2-H), 2.87 - 3.01 (ddd, $^2J_{2'(10')}$ = 13.8 Hz, $J_{2'/3'(10'/9')}$ = 9.1 Hz, $J_{2'/3(10'/9)}$ = 4.8 Hz, 2 H, 10'-H und 2'-H), 4.97 (s, 1 H, phenolisches OH D_2O-austauschbar), 6.63 (s, 2 H, aromat. 12-H und 14-H). -

$C_{17}H_{24}O_3$ (276.38) ber. C 73.88 H 8.75
gef. C 73.86 H 8.70

Alternativ konnte das Rohprodukt der Umsetzung von 17.26 g (79.1 mMol) des Phenols 49 mit 58.26 g (110.4 mMol) 84 proz. Bleitetraacetat an 1300 g Kieselgel getrennt werden. Mit Petrolether/Aceton = 9+1 eluierte man 12.37 g dünnschichtchromatographisch (techn. Hexan/Aceton = 4+1) unpolarer, sowie 3.26 g polarer verunreinigtes Dienon rac-50. Durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol/techn. Hexan = 1+2 gewann man 6.61 g (30.3 %) HPL-chromatographisch reines Dienon rac-50. Weitere 2.5 g ca. 85 proz. Material wurden mit einem späteren Ansatz HPL-chromatographisch gereinigt.

5.2. Die Photoreaktion des 2,4-Cyclohexadienons rac-50

5.2.1. IR-spektroskopischer Nachweis des dienylketenischen Transienten bei tiefer Temperatur

Die Bestrahlung wurde unter Verwendung einer besonderen Apparatur[102] mit dem von einem Kantenfilter (WG 335/Schott; d = 2 mm) durchgelassenen Licht einer Quecksilberhochdrucklampe (HBO 200/Osram) durchgeführt.
Das Dienon rac-50 wurde in Parafin verrieben und ohne Verwendung eines Abstandhalters (Teflonring) zwischen zwei unprofilierte Natriumchloridplatten gebracht. Nacheinander nahm man je ein Spektrum bei Raumtemp. und bei ca. -190°C auf, wobei letzteres zwar schärfer strukturierte, aber unveränderte Lage der Absorptionsbanden aufwies. Nun bestrahlte man bei ca. -190°C und nahm nach bestimmten Zeitintervallen (3, 6, 11, 16, 21, 26, 31, 36 und 41 sec. Gesamtdauer) je ein Spektrum des Ketenabsorptionsbereiches von 2020 bis 2220 cm^{-1} auf. Nach 6 sec. Bestrahlungsdauer erhielt man eine Ketenbande bei 2078 cm^{-1} mit einer Schulter bei 2069 cm^{-1}. Nach 21 sec. Bestrahlung (s. Abb.1 IIA) hatte sich eine intensive Bande bei 2076 cm^{-1} mit zwei Schultern bei ca. 2066 und 2097 cm^{-1} herausgebildet. Im Laufe der weiteren Bestrahlung verstärkte sich die kürzestwellige Absorption, bildete nach insgesamt 26 sec. (s. Abb.1 IIB) ein zweites Maximum bei 2097 cm^{-1}, um nach 41 sec. (s. Abb.1 IIB) schließlich zur einzigen Bande (2097 cm^{-1}) ohne nen-

nenswerte Schultern zu werden. Ohne Einwirkung von Licht beobachtete man zu keiner Zeit eine Veränderung. Im abschließend registrierten Gesamtspektrum war fast keine Carbonylabsorption des α,ß-ungesättigten Ketons mehr zu sehen.
Anschließend ließ man Auftauen und nahm bei ansteigenden Temperaturen wiederum den Ketenbereich auf. Bis -28°C veränderte sich weder die Bandenlage noch deren Intensität. Bei -17°C war die Ketenbande ca. 10 % (s. Abb.1 IID), bei -11°C ca. 30 % und bei -8°C ca. 70 % (s. Abb.1 IIF) weniger intensiv geworden. Nachdem die Probe vollständig auf Raumtemp. gekommen war, konnte keine Spur einer Ketenbande, dafür aber wieder das vollständige Spektrum des 2,4-Cyclohexadienons rac-50 aufgezeichnet werden.

5.2.2. UV-spektroskopischer Nachweis des dienylketenischen Transienten bei tiefer Temperatur

Eine 1.04 10^{-4} M Lösung des Dienons rac-50 in MCI (Methylcyclohexan/Isopentan = 1:4, frisch über basisches und neutrales Aluminiumoxid (Woelm, Akt.-Stufe Super I) filtriert) wurde in einer Tieftemperaturküvette (s. Abb. 7 in Lit.[103]) vermessen; bei Raumtemp.: λ_{max} (ε) = 302.5 nm (4480); bei -190°C: λ_{max} (ε) = 308 nm (5920). Anschließend bestrahlte man unter Verwendung einer speziellen Apparatur (s. Abb. 5a und 5b in Lit.[60b] sowie Abb. 8 und 9 in Lit.[103]); eingestellte Wellenlänge 365 nm, Spaltweiten 10/10 mm, bei dieser Temperatur. Die nach 1.5, 3.5,

7.67, 11, 17.5 und 26.5 min. gemessenen Absorptionskurven (s. Abb. 2A) schnitten sich bei $\lambda(\varepsilon)$ = 299 nm (5570), das zugehörige ED-Diagramm war nicht linear (s. Abb. 2B sowie Tab. 9), das angefertigte EDQ-Diagramm war linear (s. Abb. 2C sowie Tab. 10). Die neu gebildeten Absorptionsmaxima lagen bei $\lambda(\varepsilon)$ = 281 nm (9650) und $\lambda(\varepsilon)$ = 247 nm (10620). Nach dem Erwärmen auf Raumtemp. waren die Banden verschwunden und das Spektrum des Dienons tauchte wieder auf. Aufgrund der gemessenen Extinktionen ergibt sich eine Recyclisierung von 97 % ($\lambda(\varepsilon)$ = 302.5 nm (4330)).

λ	240nm	250nm	260nm	270nm	280nm	290nm	310nm	320nm	350nm	t(min)
ΔE	0.244	0.277	0.222	0.193	0.208	0.139	-0.143	-0.119	-0.015	1.5
	0.515	0.569	0.448	0.389	0.423	0.279	-0.276	-0.232	-0.029	3.5
	0.869	0.949	0.746	0.638	0.703	0.466	-0.454	-0.382	-0.048	7.7
	1.021	1.100	0.845	0.732	0.798	0.525	-0.525	-0.441	-0.057	11.0
	1.168	1.241	0.945	0.821	0.894	0.583	-0.588	-0.494	-0.064	17.5
	1.235	1.291	0.961	0.854	0.921	0.585	-0.625	-0.518	-0.064	26.5

Tab. 9: Gemessene Extinktionsdifferenzen $\Delta E(\lambda,t)$ zur Konstruktion des ED-Diagrammes von Abb. 2B

	$\frac{\Delta E_{350}}{\Delta E_{280}}$	$\frac{\Delta E_{320}}{\Delta E_{280}}$	$\frac{\Delta E_{310}}{\Delta E_{280}}$	$\frac{\Delta E_{290}}{\Delta E_{280}}$	$\frac{\Delta E_{270}}{\Delta E_{280}}$	$\frac{\Delta E_{260}}{\Delta E_{280}}$	$\frac{\Delta E_{250}}{\Delta E_{280}}$	$\frac{\Delta E_{240}}{\Delta E_{280}}$	t(min)
	-0.072	-0.572	-0.687	0.668	0.928	1.067	1.332	1.173	1.5
	-0.069	-0.548	-0.652	0.660	0.920	1.059	1.345	1.213	3.5
$\frac{\Delta E_{\lambda}}{\Delta E_{280}}$	-0.068	-0.543	-0.646	0.663	0.908	1.061	1.350	1.236	7.7
	-0.071	-0.553	-0.658	0.658	0.917	1.059	1.378	1.279	11.0
	-0.072	-0.553	-0.658	0.652	0.918	1.057	1.388	1.306	17.5
	-0.069	-0.562	-0.679	0.635	0.927	1.043	1.402	1.341	26.5

Tab. 10: Berechnete Extinktionsdifferenzenquotienten $\Delta E\ (\lambda,t)/\Delta E_{280}$ zur Konstruktion des EDQ-Diagramms von Abb. 2 C

5.2.3. Formalkinetische Untersuchungen in Methanol bei Raumtemperatur

Die Lösungen bestrahlte man unter Verwendung der in Abschnitt 5.2.2. beschriebenen Apparatur.
Bei allen angegebenen Extinktionen wurde die Küvettencharakteristik berücksichtigt.

5.2.3.1. Mit 365 nm-Licht

Eine $7{,}64 \times 10^{-5}$ M methanolische Lösung von rac-50 wurde bei einer Schichtdicke von d = 1.275 cm bestrahlt (Spaltweiten des Monochromators 10/10 mm). Die nach 0, 2, 4.25, 6.75, 10.75,

15, 19.5, 24.75, 33, 48, 85 und 108.5 min. gemessenen Absorptionskurven (s. Abb. 4 A) schnitten sich in einem isosbestischen Punkt bei $\lambda(\varepsilon)$ = 268 nm (1170), das zugehörige ED-Diagramm war linear (s. Abb.4 B sowie Tab.11). Die Lösung ergab nach {vor} der Bestrahlung ein Absorptionsmaximum bei $\lambda(\varepsilon)$ = 238 nm (17030) {$\lambda(\varepsilon)$ = 307 nm (3840)}.

λ	230nm	240nm	250nm	285nm	305nm	320nm	330nm	355nm	t(min)
	0.100	0.129	0.090	-0.019	-0.029	-0.022	-0.014	-0.007	2.0
	0.195	0.247	0.178	-0.036	-0.059	-0.043	-0.025	-0.012	4.3
	0.314	0.395	0.283	-0.049	-0.089	-0.072	-0.041	-0.018	6.8
	0.432	0.545	0.389	-0.066	-0.123	-0.096	-0.054	-0.026	10.8
	0.567	0.711	0.510	-0.085	-0.161	-0.124	-0.073	-0.032	15.0
ΔE	0.691	0.867	0.627	-0.104	-0.196	-0.150	-0.086	-0.038	19.5
	0.813	1.016	0.727	-0.120	-0.228	-0.174	-0.100	-0.043	24.8
	0.944	1.176	0.842	-0.139	-0.265	-0.206	-0.116	-0.050	33.0
	1.088	1.360	0.977	-0.164	-0.306	-0.237	-0.134	-0.058	48.0
	1.226	1.526	1.092	-0.184	-0.347	-0.266	-0.150	-0.063	85.0
	1.262	1.574	1.132	-0.192	-0.360	-0.277	-0.158	-0.068	108.5

Tab. 11: Gemessene Extinktionsdifferenzen ΔE (λ,t) zur Konstruktion des ED-Diagrammes von Abb. 4 B

5.2.3.2. Mit 313 nm-Licht

Eine 6.64 x 10^{-5} M Lösung des Dienons rac-50 in Methanol wurde bei einem Küvettendurchmesser von d = 1.275 cm bestrahlt (Monochromatorspaltweiten 10/10 mm). Die nach 0, 2, 4.25, 7.25, 11.5, 17, 23, 33, 48 und 93 min. aufgenommenen Absorptionskurven (s. Abb. 5 A) schnitten sich in einem isosbestischen

Punkt bei $\lambda(\varepsilon)$ = 268 nm (1230), das zugehörige ED-Diagramm war linear (s. Abb. 5 B sowie Tab. 12). Die Lösung zeigte nach {vor} der Bestrahlung ein Absorptionsmaximum bei $\lambda(\varepsilon)$ = 238 nm (17390) {$\lambda(\varepsilon)$ = 307 nm (3860)}.

λ	230nm	240nm	250nm	260nm	285nm	295nm	305nm	320nm	330nm	355nm	t(min)
	0.098	0.116	0.081	0.024	-0.011	-0.021	-0.027	-0.022	-0.011	-0.005	2.0
	0.192	0.230	0.156	0.044	-0.026	-0.044	-0.052	-0.043	-0.023	-0.011	4.3
	0.298	0.355	0.243	0.069	-0.041	-0.067	-0.079	-0.063	-0.037	-0.015	7.3
	0.406	0.492	0.339	0.097	-0.057	-0.095	-0.112	-0.090	-0.047	-0.023	11.5
ΔE	0.528	0.636	0.436	0.121	-0.078	-0.123	-0.144	-0.111	-0.058	-0.027	17.0
	0.649	0.781	0.535	0.146	-0.096	-0.151	-0.178	-0.134	-0.071	-0.033	23.0
	0.801	0.959	0.658	0.179	-0.123	-0.190	-0.223	-0.166	-0.087	-0.039	33.0
	0.954	1.145	0.798	0.216	-0.147	-0.229	-0.266	-0.200	-0.108	-0.048	48.0
	1.128	1.349	0.913	0.250	-0.168	-0.263	-0.309	-0.231	-0.124	-0.056	93.0

Tab. 12: Gemessene Extinktionsdifferenzen ΔE (λ,t) zur Konstruktion des ED-Diagrammes von Abb. 5 B

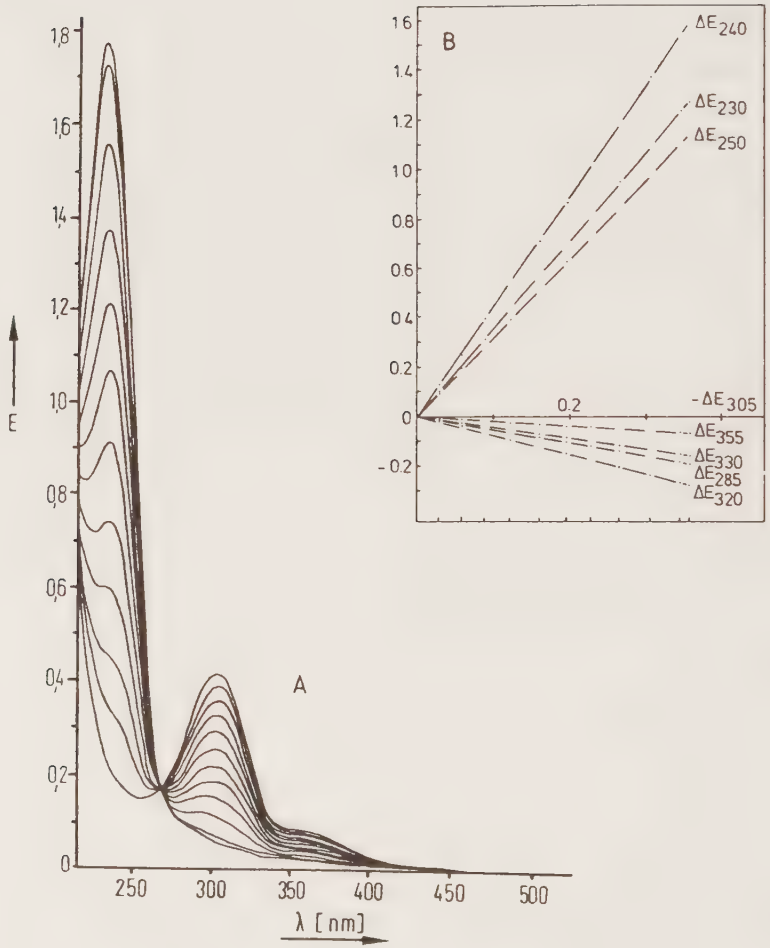


Abb. 4: Bestrahlung von rac-50 bei Raumtemp. in Methanol mit 365 nm-Licht; A: Kurvenschar mit isosbestischem Punkt; B: lineares ED-Diagramm (s. Abschnitt 5.2.3.1.)

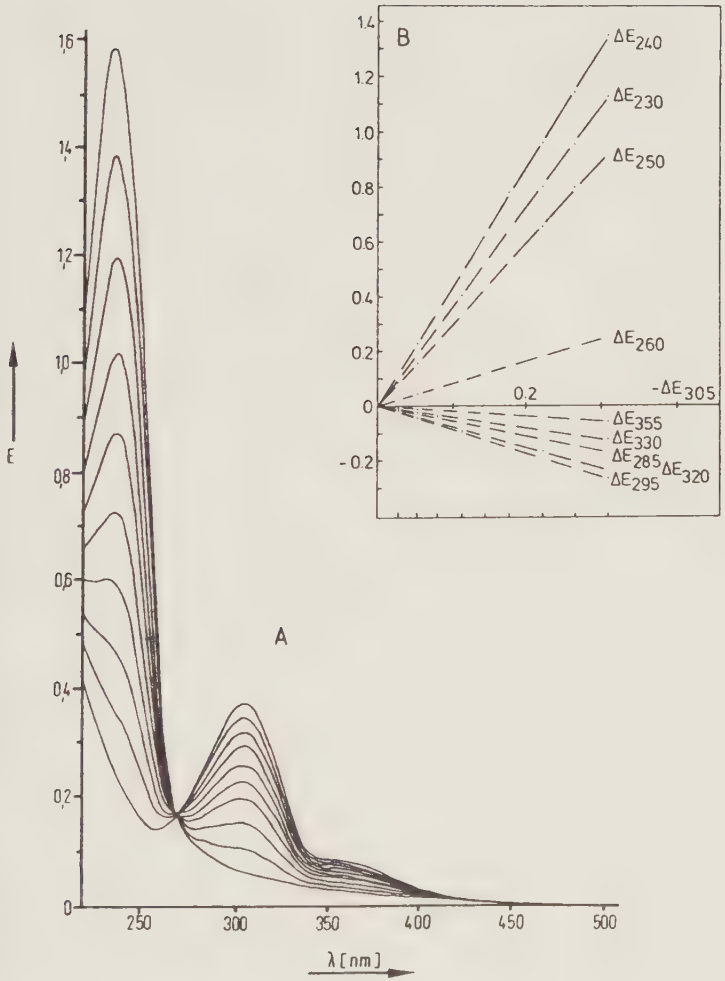
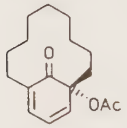


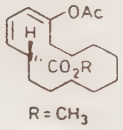
Abb. 5: Bestrahlung von rac-50 bei Raumtemp. in Methanol mit 313 nm-Licht; A: Kurvenschar mit isosbestischem Punkt; B: lineares ED-Diagramm (s. Abschnitt 5.2.3.2.)

5.2.4. Präparative Bestrahlungen

5.2.4.1. In Methanol zu (2Z,4E)-5-Acetoxy-1-methoxycarbonyl-cyclotetradeca-2,4-dien (rac-67)



(50)



(67)

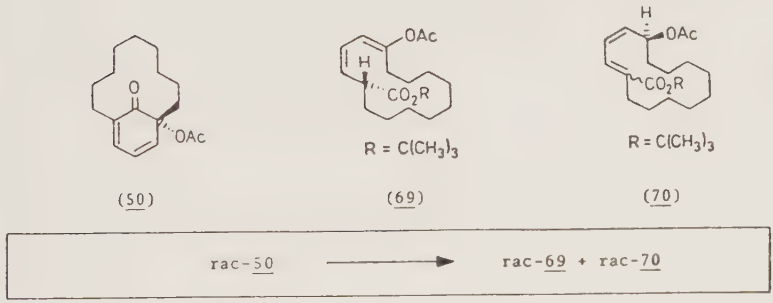
Eine Lösung aus 10.09 g (36.5 mMol) des Dienons rac-50 und 1 l absolutem Methanol bestrahlte man in einem Rayonet-Reactor (350 nm-Lampensatz). Als Bestrahlungsgefäß diente ein geschlossenes, zylindrisches Duranglasrohr mit drei oben angesetzten Glasschliffen und wasserdurchflossenem Kühlfinger. Es wurde von einem Filtermantel mit 1 cm Schichtdicke umgeben, der mit einer 0.01 proz. wäßrigen Lösung von 2,7-Dimethyl-3,6-diaza-1,6-cycloheptadien-perchlorat gefüllt war (lichtdurchlässig >340 nm). Während der Reaktion sorgte man durch Einleiten von trockenem Stickstoff für ständige Durchmischung der Lösung. Der Reaktionsfortgang wurde gaschromatographisch (210°C) kontrolliert. Nach 440 min. ließ sich kein Edukt mehr nachweisen.
Das Lösungsmittel wurde bei 30°C i. Vak. abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch aufgetrennt (450 g Kieselgel). Mit Petrolether/Essigester = 10+1 eluierte man 9.84 g eines

weißen Feststoffes, der lt. DC (Petrolether/Essigester = 8+1) geringfügig polar verunreinigt war (Schm. 69 - 71°C). Nach der Umkristallisation aus 35 ml wasserfreiem Methanol fielen 9.43 g (83.7 %) analysenreiner, DC-einheitlicher Ester rac-67 an. - Schmp. 69 - 71°C (techn. Hexan), 70 - 71°C (Methanol). - analytische HPLC: Isooktan/Ether = 10+1, µ-Porasil, 254 nm, Refraktometer und Isooktan/Essigester = 10+1, µ-Porasil, 254 nm, Refraktometer. - GC: 210°C. - DC: R_f = 0.68 (Petrolether/Essigester = 1+1), R_f = 0.25 (Petrolether/Essigester = 8+1). - IR (KBr): 3005 (w, olefin. C-H), 2930 und 2860 (s, ges. C-H), 1748 (s, C=O Enolacetat), 1732 (s, C=O ges. Ester), 1665 und 1613 (w, konjug. Dien), 1375 (s, CH_3-Def.), 1235 (s, C-O Enolacetat), 1198 (s, C-O ges. Ester), 1176 (s), 760 (m), 737 cm^{-1} (m); IR (CCl_4): 3020 (w, olefin. C-H), 2930 und 2855 (s, ges. C-H), 1759 (s, C=O Enolacetat), 1740 (s, C=O ges. Ester), 1667 und 1612 (w, konjug. Dien), 1373 (s, CH_3-Def.), 1229 (s, C-O Enolacetat), 1197 (s, C-O ges. Ester), 1173 cm^{-1} (s). - UV (n-Hexan): λ_{max} (ε) = 240 nm (19900). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.05 - 1.70 (m, 14 H, 7-H bis 13-H), 1.70 - 1.85 (m, 2 H, 14-H), 2.16 (s, 3 H, $OCOCH_3$), 2.30 - 2.37 (dt, $J_{6/6'}$ = 15.2 Hz, $J_{6/7}$ = 4.0 Hz, $J_{6/7'}$ = 4.o Hz, 1 H, 6-H), 2.51 - 2.63 (ddd, $J_{6'/6}$ = 15.2 Hz, $J_{6'/7'}$ = 12.4 Hz, $J_{6'/7}$ 4.4 Hz, 1 H, 6'-H), 3.42 - 3.52 (m, 1 H, 1-H), 3.66 (s, 3 H, $COOCH_3$), 5.38 - 5.47 (ψt, $J_{2/3}$ = 10.7 Hz, $J_{2/1}$ = 10.7 Hz, 1 H, 2-H), 6.11 - 6.15 (ψd, $J_{4/3}$ = 10.3 Hz, 1 H, 4-H), 6.24 - 6.32 (t, $J_{3/2}$ = 10.7 Hz, $J_{3/4}$ = 10.3 Hz, 1 H, 3-H). Zusätzliches Einstrahlen in das Signal bei 2.30 - 2.37 vereinfachte die Signale bei 1.05 - 1.70

deutlich und rief bei 6.11 - 6.15 und 2.51 - 2.63 jeweils ein Doppel-Dublett hervor. Entkoppeln des Signals bei 3.42 - 3.52 lieferte bei 5.38 - 5.47 ein Dublett und vereinfachte bei 1.70 - 1.85. Weitere Einstrahlung in die Gruppe bei 5.38 - 5.47 ergab bei 6.24 - 6.32 ein Dublett und veränderte die Gruppierung bei 3.42 - 3.52. - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 67.88 MHz): δ = 20.99 (q, 1 C, $OCO\underline{C}H_3$), 24.00 (m, 1 C), 24.44 (m, 3 C), 25.53 (m, 2 C), 25.94 (m, 1 C), 27.20 (t, 1 C), 30.90 (t, 1 C, C-6), 42.69 (d, 1 C, C-1), 51.78 (q, 1 C, $COO\underline{C}H_3$), 114.37 (d, 1 C, C-4), 124.78 (d, 1 C, C-3), 129.77 (d, 1 C, C-2), 152.85 (s, 1 C, C-5), 169.28 (s, 1 C, $O\underline{C}OCH_3$), 174.57 (s, 1 C, $\underline{C}OOCH_3$). Die Zuordnung der olefinischen C-2 bis C-4 stützt sich auf die Experimente mit dem höheren Homologen rac-68 (s. Abschnitt 5.3.8.).

$C_{18}H_{28}O_4$ (308.42) ber. C 70.10 H 9.15
gef. C 69.96 H 9.12

5.2.4.2. In tert.-Butanol zu (2Z,4E)-5-Acetoxy-1-tert.-butoxycarbonyl-cyclotetradeca-2,4-dien (rac-69) und (1ξ,3Z)-5-Acetoxy-1-tert.-butoxycarbonyl-cyclotetradeca-1,3-dien (rac-70)



(50) (69) (70)

1 g (3.6 mMol) des Dienons rac-50 löste man in 120 ml absolutem tert.-Butanol. Bei einer thermostabilisierten Temperatur von 28 - 30°C bestrahlte man unter Durchleiten von trockenem Stickstoff in einem Duranglasgefäß mit dem 350 nm-Lampensatz eines Rayonet-Reactors. Nach 145 min. war lt. DC (Petrolether/Essigester = 5+1) das Edukt vollständig umgesetzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. und Trocknung des Rückstandes im Vakuum einer Ölpumpe, erheilt man ein hellgelbes Öl, das mittels präp. HPLC (Petrolether/Ether = 10+1, 2 Kartuschen PrepPAK Silica/Waters, 0.1 l/min) aufgetrennt wurde. Man isolierte so 90 mg (7.1 %) des 1.6-Adduktes rac-70 als zähes, farbloses Öl sowie 752 mg (59.3 %) des 1.2-Adduktes rac-69 als kristallinen Feststoff. - rac-69: Schmp. 58 - 60°C (Pentan). - analytische HPLC: Isooktan/Ether = 10+1, μ-Porasil, 254 nm, Refraktometer. - DC: R_f = 0.41 (Petrolether/Essigester = 5+1). - IR (KBr):

3035 (w, olefin. C-H), 2920 und 2850 (s, ges. C-H), 1756 (s, C=O Enolacetat), 1722 (s, C=O ges. Ester), 1667 und 1621 (w, C=C konjug. Dien), 1368 (s, CH_3-Def.), 1216 (s, C-O Enolacetat), 1162 cm^{-1} (s, C-O ges. Ester). - UV (n-Hexan): λ_{max} (ε) = 240 nm (19200). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.05 - 1.80 (m, dabei s bei 1.42, 25 H, 7-H bis 14-H und $C(CH_3)_3$), 2.16 (s, 3 H, $OCOCH_3$), 2.27 - 2.38 (ψdt, $J_{6/6'}$ = 14.3 Hz, $J_{6/7'}$ = 3.9 Hz, $J_{6/7}$ = 4.1 Hz, 1 H, 6-H), 2.50 - 2.64 (ddd, $J_{6'/6}$ = 14.3 Hz, $J_{6'/7'}$ = 12.1 Hz, $J_{6'/7}$ = 4.5 Hz, 1 H, 6'-H), 3.27 - 3.39 (ψdt, $J_{1/14}$ = 11.2 Hz, $J_{1/2}$ = 10.8 Hz, $J_{1/14'}$ = 4.0 Hz, 1 H, 1-H), 5.35 - 5.47 (ψt, $J_{2/3}$ = 9.6 Hz, $J_{2/1}$ = 10.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.10 - 6.15 (d, $J_{4/3}$ = 10.4 Hz, 1 H, 4-H), 6.20 - 6.30 (ψt, $J_{3/4}$ = 10.4 Hz, $J_{3/2}$ = 9.6 Hz, 1 H, 3-H). -

$C_{21}H_{34}O_4$ (350.50) ber. C 71.96 H 9.78

gef. C 72.03 H 9.93

rac-70: Sdp. 160 - 165°C/0.07 Torr. - analytische HPLC: Isooktan/Ether = 10+0.5 und Isooktan/Ether = 10+1, 254 nm, Refraktometer. - DC: R_f = 0.45 (Petrolether/Essigester = 5+1). - IR (Film): 3020 (w, olefin. C-H), 2920 und 2850 (s, ges. C-H), 1736 (s, C=O Acetat), 1707 (s, C=O α,β-unges. Ester), 1366 (s, CH_3-Def.), 1235 (s, C-O Acetat), 1155 und 1136 cm^{-1} (s). - UV (n-Hexan): λ_{max} (ε) = 255 nm (17860). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.02 - 1.80 (m dabei s bei 1.50, 25 H, 6-H bis 13-H und $C(CH_3)_3$), 2.04 (s, 3 H, $OCOCH_3$), 2.14 - 2.29 (m, 1 H, 14-H), 2.58 - 2.69 (m, 1 H, 14'-H), 5.32 - 5.43 (t, $J_{4/3}$ = 10.0 Hz, $J_{4/5}$ = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 5.81 - 5.91 (ψdt, $J_{5/4}$ =

9.2 Hz, $J_{5/6}$ = 8.4 Hz, $J_{5/6'}$ = 4.8 Hz, 1 H, 5-H), 6.60 - 6.68 (d, $J_{2/3}$ = 11.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.86 - 6.98 (t, $J_{3/2}$ = 11.2 Hz, $J_{3/4}$ = 10.0 Hz, 1 H, 3-H). Zusätzliches Einstrahlen in das Signal bei 6.86 - 6.98 brachte ein Singulett bei 6.60 - 6.68 und ein Dublett bei 5.32 - 5.43 hervor. Entkopplung bei 2.14 - 2.29 führte zu einer starken Vereinfachung des Signals bei 2.58 - 2.69. -

$C_{21}H_{34}O_4$ (350.50) ber. C 71.96 H 9.78

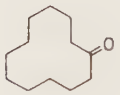
gef. C 72.13 H 9.87

5.3. Darstellung und Photoreaktion des 2,4-Cyclohexadienons rac-66

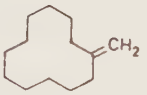
5.3.1. Darstellung von Cyclotridecanon (56) aus Cyclododecanon (43)

5.3.1.1. Darstellung des Monotosyldiols rac-59 für die Wagner-Meerwein-Umlagerung zum Keton 56

5.3.1.1.1. Darstellung von Methylencyclododecan (57) [55,56]



(43)



(57)

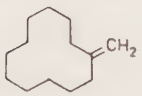
Zur Darstellung von Methyltriphenylphosphoniumjodid legte man in 250 ml wasserfreiem Benzol 52.0 g (0.2 Mol) Triphenylphosphin vor. Nach der Zugabe von 13 ml (0.21 Mol) Methyljodid sorgte man für eine Argonatmosphäre und rührte 15 h bei Raumtemp. Anschließend saugte man das ausgefallene Salz ab und trocknete bei 35 - 40°C bis zur Gewichtskonstanz im Ölpumpenvakuum. Man erhielt so 77.54 g (96.8 %) Methyltriphenylphosphoniumjodid mit einem Schmelzpunkt von 186 - 187°C (Benzol). - IR (KBr): 3060 und 3040 (w, aromat. C-H), 2910 und 2860 (s, ges. C-H), 1440 (s, PPh_3), 1110 (s), 909 (s), 748 und 686 cm^{-1} (s, C-H

monosubstituierter Aromat). - ^{1}H-NMR (D_6-DMSO, 60 MHz): δ = 3.0 - 3.4 (d, $J_{P/H(CH_3)}$ = 14.4 Hz, 3 H, PCH_3), 7.55 - 8.10 (m, 15 H, PPh_3).

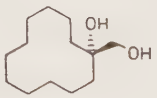
Zur Generierung des Dimsylanions wusch man 1.8 g (60 mMol) 80 proz. Natriumhydrid in einer Argonatmosphäre mit drei Portionen trockenem Hexan weißölfrei und gab 30 ml absolutes Dimethylsulfoxid hinzu. Man erhitzte 45 min. auf 65 - 70°C; die Gasentwicklung war innerhalb dieser Zeit zum Stillstand gekommen. Die blau-grüne Suspension kühlte man auf 10°C ab und gab innerhalb von 5 min. 20.2 g (50.0 mMol) Methyltriphenylphosphoniumjodid in 70 ml warmem Dimethylsulfoxid hinzu. Man ließ bei Raumtemp. 15 min. Nachrühren und tropfte zu der nun braungrünen Suspension innerhalb von 10 min. 9.1 g (50.0 mMol) Cyclododecanon (43) in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Während des anschließenden Nachrührens stieg die Innentemperatur bis auf 42°C. Nach 35 min. zeigte ein angefertigtes Dünnschichtchromatogramm (Petrolether/Ether = 24+1) kein Edukt mehr an. Man gab das Reaktionsgemisch zu 300 ml Wasser, filtrierte und wusch den Rückstand mit insgesamt 150 ml technischem Hexan aus. Das wäßrige Filtrat extrahierte man zweimal mit technischem Hexan und zog schließlich die vereinigten organischen Phasen einmal mit 150 ml Dimethylsulfoxid/Wasser = 1+1, viermal mit je 300 ml Wasser und einmal mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung aus. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat zog man das Lösungsmittel i. Vak. ab. Zur Entfernung von Dimethylsulfoxid- und Eduktspuren filtrierte man mit techn. Hexan über

80 g Kieselgel. Die abschließende Kugelrohrdestillation (Badtemp. 54 - 56°C/0.04 Torr; Lit. [55]: 54°C/0.04 Torr) lieferte 7.46 g (82.9 %) dünnschicht- und gaschromatographisch einheitliches Olefin 57. - GC: 140°C. - DC: R_f = 0.79 (Petrolether/Ether = 24+1). - IR (Film): 3075 (m, termin. olefin. C-H), 2930 und 2860 (s, ges. C-H), 1780 (w, termin. olefin. C-H), 1644 (s, C=C), 884 cm^{-1} (s, termin. olefin. C-H). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 1.2 - 1.8 (m, 18 H, 3-H bis 11-H), 1.85 - 2.35 (m, 4 H, allyl. 2-H und 12-H), 4.70 - 4.85 (m, 2 H, vinyl. Protonen).

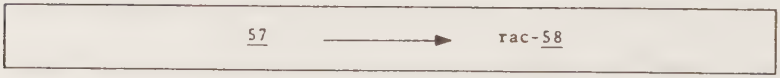
5.3.1.1.2. Darstellung von 1-Hydroxy-1-hydroxymethyl-cyclododecan (rac-58)



(57)



(58)



Zu 12.4 g (91.7 mMol) N-Methylmorpholin-N-Oxid-Hydrat in 40 ml Wasser gab man 15 g (83.2 mMol) des Olefins 57 gelöst in 200 ml Tetrahydrofuran. Dazu fügte man 4 ml (68 mg) einer Osmiumtetroxidlösung in tert.-Butanol und rührte 64 h bei Raumtemp. Nach dieser Zeit war dünnschichtchromatographisch (Petrolether/Es-

sigester = 5+1 und Chloroform/Methanol = 25+1) kein Edukt mehr nachweisbar. Im Anschluß gab man 200 ml gesättigte Natriumhydrogensulfitlösung hinzu und rührte weitere 2 h. Zugabe von 200 ml Methylenchlorid/Ether = 1+1, Phasentrennung sowie Extraktion der wäßrigen Phase wiederum mit Methylenchlorid/Ether folgte. Die vereinigten organischen Phasen wusch man nacheinander einmal mit Natriumhydrogensulfit- und zweimal mit Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat und dampfte i. Vak. ein. Trocknen im Ölpumpenvakuum erbrachte 17.69 g (99.2 %) einer violett verfärbten, festen Substanz. Zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol lieferte 13.60 g (76.3 %) einer farblosen, kristallinen, dünnschichtchromatographisch einheitlichen Substanz. Material dieser Qualität setzte man in die nachfolgende Tosylierung ein. - Schm. 100.5 - 101.5°C (Benzol). -

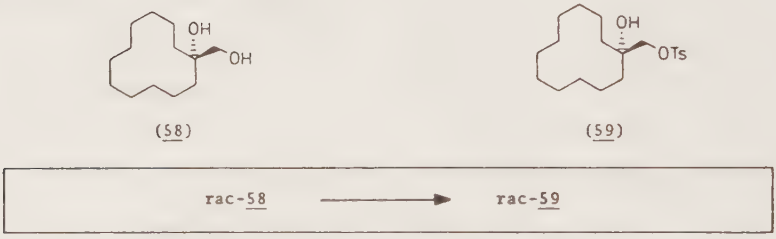
$C_{13}H_{26}O_2$ (214.35) ber. C 72.85 H 12.23
gef. C 73.25 H 12.05

Analysenreines Material erhielt man erst durch Abtrennung einer fast unsichtbaren, unpolaren Verunreinigung (ca. 2 %) mit präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 2+3, 2 Kartuschen PrepPAK Silica/Waters, 0.1 l/min) und nachfolgendem Umkristallisieren aus techn. Hexan. - Schm. 102 - 103°C (techn. Hexan). - analytische HPLC: Isooktan/Essigester = 2+3, Machery & Nagel 50-10, 254 nm Refraktometer. - DC: R_f = 0.36 (Chloroform/Methanol = 20+1), R_f = 0.25 (Essigester/techn. Hexan = 3+2). - IR (KBr): 3480 und 3395 (s, OH), 2930, 2895 und 2860 (s, ges. C-H), 1473 (m, $-CH_2-$), 1050 (m), 903 cm^{-1} (m). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 1.2 - 1.6 (breites s, 22 H, 2-H bis 12-H), 2.1 - 2.5 (breites s,

2 H, OH D_2O-austauschbar), 3.30 - 3.50 (breites s, 2 H, $-CH_2O-$, nach D_2O-Austausch scharfes s). -

$C_{13}H_{26}O_2$ (214.35) ber. C 72.85 H 12.23
gef. C 72.93 H 12.11

5.3.1.1.3. Darstellung von 1-Hydroxy-1-(para-toluolsulfonyl-oxy)methyl-cyclododecan (rac-59)



(58) (59)

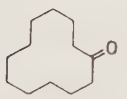
In 100 ml absolutem Pyridin legte man 21.0 g (110 mMol) para-Toluolsulfonsäurechlorid vor. Nach Zusatz von 12.0 g (56 mMol) des Diols rac-58 sorgte man für eine Argonatmosphäre und rührte 15 h bei Raumtemp. Dann gab man die Reaktionsmischung auf 200 ml Eis/Wasser und extrahierte dreimal mit insgesamt 500 ml Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser, einmal mit 1N Salzsäure, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- sowie zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach der Trocknung über Natriumsulfat dampfte man i. Vak. ein. Der feste, weiße Rückstand wurde aus 770 ml techn. Hexan/Essigester = 10+1 umkristallisiert. Es fielen so 18.67 g (90.5 %) kristallines, analysenreines Tosylat

rac-59 an. - Schmp. 102 - 104°C (techn. Hexan/Essigester). - analytische HPLC:Isooktan/Ether = 7+3, µ-Porasil, 254 nm, Refraktometer und Isooktan/Ether = 10+2, µ-Porasil, 254 nm, Refraktometer. - DC: R_f = 0.66 (Chloroform/Methanol = 24+1); R_f = 0.27 (Petrolether/Aceton = 5+1). - IR (KBr): 3535 (s, OH), 3050 (w, aromat. C-H), 2940, 2920 und 2840 (s, ges. C-H), 1597 (m, C=C Aromat), 1379 und 1174 (s, S=O), 978 (s), 845 (s, 1,4-disubstituierter Aromat), 667 cm^{-1} (s). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 1.35 (breites s, 22 H, 2-H bis 12-H), 1.8 (s, 1 H, OH D_2O-austauschbar), 2.4 (s, 3 H, CH_3 des Tosylrestes), 4.8 (s, 2 H, CH_2-OTs), 7.2 - 7.9 (AA'BB'-System, J_{AB} = 8 Hz, aromat. Protonen). -

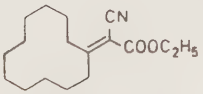
$C_{20}H_{32}O_4S$ (368.54) ber. C 65.18 H 8.75 S 8.70
gef. C 65.16 H 8.60 S 8.78

5.3.1.2. Der Diazomethan-Weg

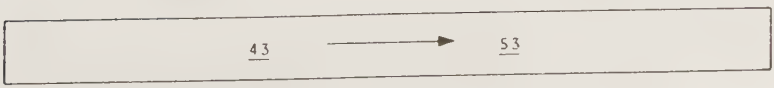
5.3.1.2.1. Darstellung von (Cyan-ethoxycarbonyl-methylen)-cyclododecan (53) [54b]



(43)

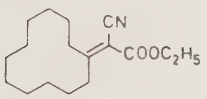


(53)

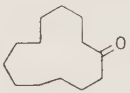


18.2 g (0.1 Mol) Cyclododecanon (43), 7.7 g (0.1 Mol) Ammoniumacetat und 22.6 g (0.2 Mol) Cyanessigsäureethylester wurden in 22 ml Eisessig und 100 ml Benzol gelöst. Unter Abscheidung von insgesamt 6.2 ml Wasser erhitzte man 40 h unter Rückfluß. Nach dem Erkalten extrahierte man die Reaktionsmischung einmal mit Wasser, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- sowie einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung. Anschließendes Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. hinterließ ein rötliches Öl. Über eine 15 cm lange Vigreux-Kolonne destillierte man im Ölpumpenvakuum (Badtemp. bis 200°C/0.05 Torr) restliches Lösungsmittel sowie überschüssigen Cyanessigsäureethylester ab. Aus dem Rückstand destillierte man im Kugelrohr (Badtemp. 160°C/0.05 Torr) 25.1 g (90.6 %) eines gaschromatographisch nur gering verunreinigten Öls, das nach kurzem Stehen bei Raumtemp. durchkristallisierte. Nach der Umkristallisation aus 20 ml technischem Hexan fielen 22.68 g (81.9 %) gaschromatographisch einheitliches 53 an. - Schmp. 53 - 55°C (techn. Hexan); Lit.[54b]: 51 - 53°C (ohne Lösungsmittelangabe). - Sdp. Lit.[54b]: 140 - 142°C/0.05 Torr. - GC: 210°C. DC: R_f = 0.45 (Petrolether/Essigester = 8+1). - IR (KBr): 2930 und 2860 (s, ges. C-H), 2215 (m, α,β-unges. CN), 1733 (s, C=O α,β-unges. Ester), 1603 cm^{-1} (s, C=C konjug.). - UV (Methanol): λ_{max} (ε) = 236 nm (14120). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 1.2 - 2.0 (m, 21 H, 3-H bis 11-H und CH_3 des Esters), 2.6 - 3.0 (m, 4 H, allyl. 2-H und 12-H), 4.1 - 4.5 (q, J_{CH_2/CH_3} = 7 Hz, CH_2 des Esters).

5.3.1.2.2. Ringerweiterung zu Cyclotridecanon (56)[54b]



(53)



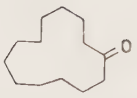
(56)

380 ml (108.7 mMol) einer etherischen Diazomethanlösung[104] kühlte man auf -25°C ab und versetzte mit 250 ml einer vorgekühlten (-25°C) etherischen Lösung von 29.75 g (107.2 mMol) 53 . Man beließ 88 h bei dieser Temperatur und tropfte anschließend bis zur Entfärbung eine 7.4 proz. etherische Eisessiglösung hinzu. Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. lieferte ein zum Schäumen neigendes Öl, das in 150 ml Chloroform aufgenommen und 2 h unter Gasentwicklung refluxiert wurde. Wiederum zog man das Lösungsmittel i. Vak. ab, erhielt 33.14 g eines leicht gelben Öls, das in 250 ml Methanol gelöst und mit 38 g (0.68 mMol) Kaliumhydroxid versetzt wurde. Nach 3.5 h Rückflußkochen gab man 300 ml Wasser dazu und extrahierte fünfmal mit insgesamt 550 ml Ether. Die vereinigten Etherphasen zog man zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung aus, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte i. Vak. ein. Die nachfolgende Destillation im Kugelrohr (Badtemp. bis 140°C/0.08 Torr) ergab 16.6 g einer farblosen Flüssigkeit. Die Separierung von enthaltenem (lt. GC) Cyclododecanon wurde mit Hilfe der präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10+0.25, 2 Kartuschen PrepPAK

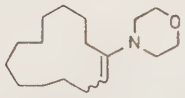
Silica/Waters, einmaliges Recycling, 0.1 l/min) durchgeführt. Abschließende Kugelrohrdestillation (Badtemp. 75 - 78°C/0.1 Torr) lieferte 11.2 g (53.2 % bez. auf 53) analysenreines Cyclotridecanon (56) sowie weitere 450 mg mit 8 % Cyclododecanon (43) verunreinigtes Material. - Schmp. 26 - 29°C; Lit.[54b]: 24 - 25°C. - Sdp. Lit.[54b]: 104 - 105°C/3 Torr. - analytische HPLC: Isooktan/Essigester = 10+0.1, μ-Porasil, 254 nm, Refraktometer. - GC: 180°C. - DC: R_f = 0.58 (Petrolether/Aceton = 5+1). - IR (Film): 2930 und 2860 (s, Ges. C-H), 1711 (s, C=O ges. Keton), 1463 cm^{-1} (m, $-CH_2-$). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 1.20 - 1.95 (m, 20 H, 3-H bis 12-H), 2.35 - 2.6 (m, 4 H, α-ständige 2-H und 13-H). -

$C_{13}H_{24}O$ (196.33) ber. C 79.53 H 12.32
gef. C 79.47 H 12.13

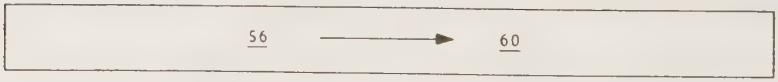
5.3.2. Darstellung von 1-(4-Morpholinyl)-cyclotridecen (60)



(56)



(60)

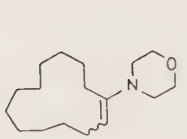


Man löste 11.0 g (56 mMol) Cyclotridecanon (56), 9.75 g (112 mMol) Morpholin und 0.5 g para-Toluolsulfonsäure-Monohydrat

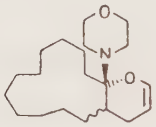
in 70 ml Toluol und erhitzte in einer Stickstoffatmosphäre 76 h unter Wasserabscheidung am Rückfluß. Nach dem Erkalten versetzte man mit zwei Spatelspitzen Calciumhydrid und zog das Lösungsmittel sowie überschüssiges Morpholin i. Vak. ab. Der Rückstand wurde im Ölpumpenvakuum über eine kurze (15 cm) Vigreux-Kolonne fraktioniert. Nach einer kleinen Vorfraktion gingen bei 129 - 132°C/0.02 Torr 11.74 g (78.9 %; 83.9 % bez. auf umgesetztes Edukt) Enamin 60 als farbloses Öl über. Die Vorfraktion löste man in Ether, extrahierte je zweimal mit 1N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und zog das Lösungsmittel i. Vak. ab. Durch abschließende Kugelrohrdestillation (Badtemp. 69 - 72°C/0.02 Torr) gewann man 650 mg Cyclotridecanon zurück. - IR (Film): 3035 (w, olefin. C-H), 2920 und 2840 (s, ges. C-H), 1635 (m, C=C), 1448 (m, $-CH_2-$), 1263 (m), 1121 cm^{-1} (s, C-O). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.10 - 1.60 (m, 18 H, 4-H bis 12-H), 2.00 - 2.10 (q, $J_{2/3}$ = $J_{3/4}$ = 7.2 Hz, 2 H, 3-H), 2.12 - 2.21 (t, $J_{13/12}$ = 7.3 Hz, 2 H, 13-H), 2.68 - 2.77 (ψt, J_{NCH_2/OCH_2} = 4.8 Hz, 4 H, CH_2NCH_2), 3.65 - 3.74 (ψt, J_{OCH_2/NCH_2} = 4.8 Hz, 4 H, CH_2OCH_2), 4.33 - 4.41 (t, $J_{2/3}$ = 7.2 Hz, 1 H, 2-H). -

$C_{17}H_{31}NO$ (265.44) ber. C 76.92 H 11.77 N 5.28
gef. C 76.83 H 11.63 N 5.28

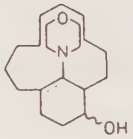
5.3.3. Darstellung eines Gemisches aus 16-(4-Morpholinyl)-bicyclo{10.3.1}hexadec-1(16)-en-13-ol und 16-(4-Morpholinyl)-bicyclo{10.3.1}hexadec-12(16)-en-13-ol (rac-62)



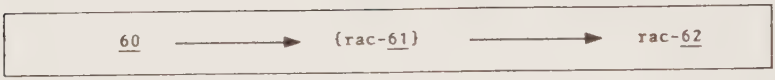
(60)



(61)



(62)



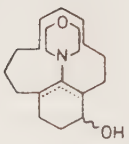
Unter einer Argonatmosphäre löste man 10.9 g (41.1 mMol) des Enamins 60 in 200 ml absolutem Methanol. Innerhalb von 1.5 h tropfte man bei -10 bis -12°C 4.4 ml (65.9 mMol) frisch destilliertes Acrolein in 8 ml absolutem Methanol hinzu. Die erhaltene klare Lösung kühlte man weiter ab und rührte 2.5 h bei -25 bis -40°C. Anschließend saugte man die ausgefallene weisse Substanz ab, entnahm eine kleine Probe, die im Ölpumpenvakuum getrocknet und aus wenig Aceton kristallisiert wurde. - Schmp. 68 - 70°C (Aceton). - IR (KBr): 3050 (m, C-H Enolether), 2930, 2850 und 2805 (s, ges. C-H), 1651 (s, C=C), 1263 (s), 1226 (s), 1112 (s, C-O), 979 (s), 724 cm^{-1} (s). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.00 - 1.80 (m, 23 H, 2-H bis 13-H), 1.88 - 2.00 (m, 1 H, 14-H), 2.10 - 2.21 (m, 1 H, 14'-H), 2.58 - 2.79 (zweimal dt, $^2J_{CH_2N}$ = 11.9 Hz, J_{CH_2N/CH_2O} = 4.6 Hz, 4 H, CH_2NCH_2), 3.59 - 3.70 (t, J_{CH_2O/CH_2N} = 4.6 Hz, 4 H, CH_2OCH_2), 4.57 - 4.65

(m, 1 H, 15-H), 6.08 - 6.14 (ddd, $J_{16/15}$ = 6.1 Hz, $J_{16/14}$ = 2.0 Hz, $J_{16/14'}$ = 1.4 Hz, 1 H, 16-H). -

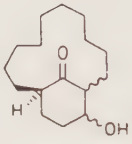
Die restliche Substanz wurde nach scharfem Absaugen (Überleiten von Argon) in 100 ml absolutem Methanol aufgenommen und unter Argonatmosphäre 1 h mit einem Wasserbad auf 40°C erwärmt. Unter Rühren ließ man über Nacht abkühlen. Von der klaren, farblosen Lösung zog man i. Vak. das Lösungsmittel ab, befreite den Rückstand im Ölpumpenvakuum von anhaftenden Lösungsmittelrückständen und kristallisierte aus techn. Hexan um. Man gewann so 3.90 g (29.5 % bez. auf das Enamin 60) des Enamingemisches rac-62. - Schmp. 84 - 89°C (techn. Hexan). - IR (KBr): 3360 (s, OH), 2920 und 2850 (s, ges. C-H), 1655 (m, C=C), 1012 cm^{-1} (s, C-O). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.05 - 2.37 (m, 24 H, gesättigte, nicht allyl. Methylenprotonen und OH 1 H D_2O-austauschbar), 2.49 - 2.98 (m, 6 H, CH_2NCH_2 und allyl. Methylenprotonen), 3.62 - 3.88 (m, 5 H, CH_2OCH_2 und Carbinolproton). -

$C_{20}H_{35}NO_2$ (321.51) ber. C 74.72 H 10.97 N 4.36
gef. C 74.55 H 10.90 N 4.25

5.3.4. Darstellung von 13-Hydroxy-bicyclo{10.3.1}hexadecan-16-on (rac-63)



(62)

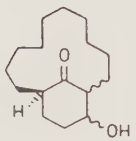


(63)

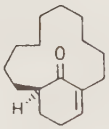
3.81 g (11.9 mMol) des Enamingemisches rac-62 löste man in 30 ml Chloroform, versetzte mit 35 ml 10 proz. Salzsäure und rührte 15 h kräftig bei Raumtemp. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. füllte man mit Wasser auf 200 ml Volumen auf, pufferte mit festem Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat auf pH 7 ab und perforierte anschließend 5 h 40 min. mit Ether. Eindampfen der Lösung i. Vak. hinterließ 2.94 g gelblich-weißes Rohprodukt, das aus techn. Hexan umkristallisiert wurde. Es fielen so 2.62 g (87.6 %) weißes, analysenreines Aldol rac-63 an. - Schmp. 121 - 124°C (techn. Hexan). - DC: R_f = 0.10 (techn. Hexan/Essigester = 5+1). - IR (KBr): 3380 (s, OH), 2920 und 2855 (s, ges. C-H), 1702 (s, C=O ges. Keton), 1462 cm^{-1} (m, $-CH_2-$). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 1.10 - 3.20 (m, 27 H, davon 1 H D_2O-austauschbar, 1-H bis 12-H, 14-H und 15-H), 3.40 - 4.40 (m, 1 H, 13-H). -

$C_{16}H_{28}O_2$ (252.40) ber. C 76.14 H 11.18
gef. C 76.01 H 11.06

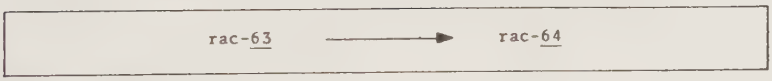
5.3.5. Darstellung von Bicyclo{10.3.1}hexadec-12-en-16-on (rac-64)



(63)



(64)



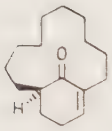
In 50 ml Toluol löste man 2.2 g (8.7 mMol) des Aldols rac-63, fügte 290 mg para-Toluolsulfonsäure-Monohydrat hinzu und erhitzte 20 min. unter Wasserabscheidung zum Rückfluß. Nach dem Erkalten zog man das Lösungsmittel i. Vak. ab und filtrierte das Verbliebene über 40 g Kieselgel. Mit Petrolether/Essigester = 8+1 eluierte man ein farbloses Öl, das abschließend im Kugelrohr destilliert wurde (Badtemp. 98 - 102°C/0.03 Torr). Man erhielt 2.01 g (98.4 %) reines rac-64, das nach längerem Stehen bei Raumtemp. kristallisierte. Eine Probe kristallisierte man aus Pentan. - Schmp. 44 - 45°C (Pentan). - GC: 190 und 200°C. - DC: R_f = 0.46 (techn. Hexan/Essigester = 5+1). - IR (KBr): 3020 (w, olefin. C-H), 2920 und 2850 (s, ges. C-H), 1669 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1629 (w, C=C konjug.), 1470 (m, $-CH_2-$), 1371 (m), 991 (m), 721 cm^{-1} (m); IR (Film): 3020 (w, olefin. C-H), 2920 und 2850 (s, ges. C-H), 1672 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1633 (w, C=C konjug.), 1461 (m, $-CH_2-$), 1371 cm^{-1} (m). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 1.0 - 3.0 (m, 25 H, 1-H bis 11-H,

14-H und 15-H), 6.4 - 6.6 (m, 1 H, olefin. 13-H). - UV (n-Hexan): λ_{max} (ε) = 232 nm (8975). -

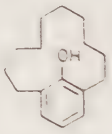
$C_{16}H_{26}O$ (234.38) ber. C 81.99 H 11.18

gef. C 81.80 H 11.19

5.3.6. Darstellung von Bicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-16-ol (65)



(64)



(65)

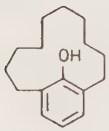
rac-64 ⟶ 65

Eine Lösung aus 1.62 g (6.9 mMol) des Enons rac-64 und 0.8 ml (7.0 mMol) Mesityloxid in 20 ml para-Cymol versetzte man mit 160 mg 10 proz. Palladium auf Aktivkohle. Nachdem für eine Argonatmosphäre gesorgte worden war, erhitzte man zum Rückfluß und erhielt so eine Starttemperatur von 172°C. Anhand der zur Reaktionskontrolle erstellten Gaschromatogramme (200°C) war die Umsetzung nach 9 h beendet (ca. 2 % Edukt). Die Innentemperatur hatte sich im Laufe der Reaktion auf 176°C gesteigert. Man ließ erkalten, filtrierte vom Katalysator ab und wusch mit Methylenchlorid gründlich aus. Anschließend dampfte man zunächst im Wasserstrahlvakuum, dann im Ölpumpenvakuum

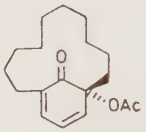
(Badtemp. bis 70°C) ein. An 120 g Kieselgel reinigte man mit techn. Hexan/Aceton = 20+1 das erhaltene Rohprodukt. Aus der abschließenden Kugelrohrdestillation (Badtemp. 105 - 110°C/0.1 Torr) gingen 1.34 g (83.4 %) des Phenols 65 als farbloses Öl hervor. Nach kurzer Zeit kristallisierte das Öl durch und verfärbte sich gleichzeitig unter Einwirkung von Luftsauerstoff gelb bis orange. - Schmp. 34 - 37°C. - GC: 190 und 200°C. - DC: R_f = 0.29 (techn. Hexan/Aceton = 10+1). - IR (Film): 3610 und 3570 (m, OH), 3060, 3040 und 3020 (w, aromat. C-H), 2920 und 2855 (s, ges. C-H), 1591 (w, aromat. C=C), 1458 (s, $-CH_2-$), 1184 cm^{-1} (s, C-O). - UV (Ethanol): λ_{max} (ε) = 277 nm (1848) und 281 nm (1832). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.55 - 0.74, 0.80 - 1.01, 1.11 - 1.53 und 1.94 - 2.09 (viermal m, 2 H, 4 H, 8 H und 2 H, 3-H bis 10-H), 2.46 - 2.58 (ddd, $J_{2'/2}$ = $J_{11'/11}$ = 13.9 Hz, $J_{2'/3'}$ = $J_{11'/10'}$ = 7.0 Hz, $J_{2'/3}$ = $J_{11'/10}$ = 4.0 Hz, 2 H, benzyl. 2'-H und 11'-H), 2.84 - 2.97 (ddd als 7-Liniensignal, $J_{2/2'}$ = $J_{11/11'}$ = 13.9 Hz, $J_{2/3}$ = $J_{11/10}$ = 9.6 Hz, $J_{2/3'}$ = $J_{11/10'}$ = 4.2 Hz, 2 H, benzyl. 2-H und 11-H), 4.77 (s, 1 H, OH D_2O-austauschbar), 6.78 - 6.85 (ψt, 2 H, metaständige 13-H und 15-H), 6.91 - 7.00 (ψd, 1 H, paraständiges 14-H). Analog zum niedrigeren Homologen 49 ist das aromatische Spinsystem nicht nach erster Ordnung interpretierbar (s. Abschnitt 5.1.5.). -

$C_{16}H_{24}O$ (232.37) ber. C 82.70 H 10.41
gef. C 82.77 H 10.41

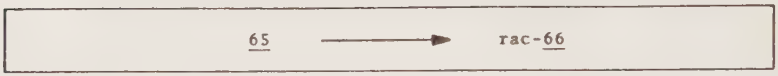
5.3.7. Darstellung von 1-Acetoxy-bicyclo{10.3.1}hexadeca-12,14-dien-16-on (rac-66)



(65)



(66)



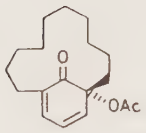
Unter einer Argonatmosphäre legte man 11.7 g (23.0 mMol) des 87 proz. eisessigfeuchtes Bleitetraacetat in 10 ml Chloroform (über basisches Aluminiumoxid Akt.-Stufe Super I/Woelm filtriert) vor. Bei einer Innentemperatur von 14 - 22°C tropfte man innerhalb von 25 min. 3.81 g (16.4 mMol) des Phenols 65 gelöst in 20 ml Chloroform (filtriert wie oben) hinzu. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemp. versetzte man mit 1 ml (17.9 mMol) Ethylenglykol, rührte weitere 20 min. bei Raumtemp. und gab dann 100 ml wäßrige, gesättigte Natriumchloridlösung dazu. Nach 20 min. Rühren saugte man die ausgefallenen Salze mit einer Nutsche ab und wusch die erhaltene organische Phase des Filtrats dreimal mit Wasser, je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- sowie gesättigter Natriumchloridlösung. Trocknen über Magnesiumsulfat und Eindampfen i. Vak. lieferten 5.1 g eines orangefarbenen Öls. Durch Reinigung mit präp. HPLC (Petrolether/Ether = 10+2, 2 Kartuschen PrepPAK Silica/Waters, 0.1 l/min) und Trocknung im Vakuum einer Ölpumpe gewann man 3.49 g (73.3 %)

reines sowie 285 mg leicht verunreinigtes (<1 %) Dienon rac-66 (gesamt 79.3 %). Zur Entfernung anhaftender Petroletherspuren filtrierte man eine Probe mit techn. Hexan über Kieselgel. - Sdp. 145 - 148°C/0.2 Torr (leichte Zers.). - analytische HPLC: Isooktan/Ether = 10+2, Machery & Nagel Nucleosil 50-10, 254 nm, Refraktometer. - GC: 210°C. - DC: R_f = 0.38 (techn. Hexan/Aceton = 10+1). - IR (Film): 3040 (w, olefin. C-H), 2925 und 2855 (s, ges. C-H), 1743 (s, C=O ges. Ester), 1672 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1646 (w, C=C konjug.), 1370 (s, CH_3-Def.), 1240 (s, C-O Acetat), 786 und 755 cm^{-1} (s). - UV (n-Hexan): λ_{max} (ε) = 306.7 nm (4250); UV (Methanol): λ_{max} (ε) = 310.6 nm (3760); UV (2,2,2-Trifluorethanol): λ_{max} (ε) = 313.5 nm (3510). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.05 - 2.00 (m, 19 H, Methylenprotonen), 2.07 (s, 3 H, $OCOCH_3$), 2.89 - 3.01 (breites dd, J = 12.5 Hz, J = 6.1 Hz, 1 H, Methylenproton), 6.02 - 6.08 (dd, $J_{15/14}$ = 9.7 Hz, $J_{15/13}$ = 1.5 Hz, 1 H, 15-H), 6.23 - 6.31 (dd, $J_{14/15}$ = 9.7 Hz, $J_{14/13}$ = 6.0 Hz, 1 H, 14-H), 6.67 - 6.72 (breites d, $J_{13/14}$ = 6.0 Hz, 1 H, 13-H). - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 67.88 MHz): δ = 17.77 (t, 1 C), 20.81 (q, 1 C, $OCO\underline{C}H_3$), 22.28 (m, 1 C), 23.87 (m, 1 C), 24.33 (m, 1 C), 25.36 (m, 1 C), 25.70 (m, 1 C), 26.01 (m, 1 C), 26.81 (t, 1 C), 30.01 (t, 1 C), 38.47 (t, 1 C), 81.97 (s, 1 C, C-1), 123.78 (d, 1 C, C-14), 138.11 (d, 1 C, C-13), 139.01 (d, 1 C, C-15), 139.41 (s, 1 C, C-12), 169.64 (s, 1 C, $O\underline{C}OCH_3$), 199.90 (s, 1 C, C=O α,β-unges. Carbonyl). -

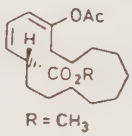
$C_{18}H_{26}O_3$ (290.40) ber. C 74.45 H 9.02

gef. C 74.61 H 8.88

5.3.8. Präparative Bestrahlung des Dienons rac-66 in Methanol zu (2Z,4E)-5-Acetoxy-1-methoxycarbonyl-cyclopentadeca-2,4-dien (rac-68)

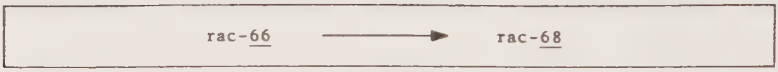


(66)



R = CH_3

(68)



Unter den in Abschnitt 5.2.4.1. angegebenen Bedingungen bestrahlte man 2.38 g (8.2 mMol) des Dienons rac-66 in 300 ml absolutem Methanol, wobei die Schichtdicke des verwendeten Filtermantels 1.65 cm betrug. Die Kontrolle des Reaktionsfortschrittes am Gaschromatographen (210°C) zeigte nach 440 min. Bestrahlungszeit das Ende der Umsetzung an. bei 27 - 29°C zog man im Wasserstrahlvakuum das Lösungsmittel ab und chromatographierte den Rückstand an 210 g Kieselgel. Mit techn. Hexan/Essigester = 20+1 eluierte man ein farbloses Öl, das nach der Destillation im Kugelrohr (Badtemp. 163 - 168°C/0.08 Torr) beim Stehen bei Raumtemp. langsam durchkristallisierte. Die gewonnene Produktmenge, 2.13 g (80.6 %), präsentierte sich als dünnschicht- und gaschromatographisch einheitlich. - Schmp. 42 - 44°C (n-Pentan); 41.5 - 43.5°C (Methanol). - GC: 210°C. - DC: R_f = 0.31 (techn. Hexan/Essigester = 10+1). - IR (KBr): 3045, 3025 und 2990 (w, olefin. C-H), 2930 und 2850 (s, ges. C-H), 1756 (s,

C=O Enolacetat), 1737 (s, C=O ges. Ester), 1666 und 1612 (m, C=C konjug. Dien), 1433 (m, $-CH_2-$), 1370 (m, CH_3-Def.), 1220 (s, C-O Enolacetat), 1199 (s, C-O ges. Ester), 1161 cm^{-1} (s); IR (Film): 3020 (w, olefin. C-H), 2925 und 2850 (s, ges. C-H), 1757 (s, C=O Enolacetat), 1737 (s, C=O ges. Ester), 1664 und 1612 (m, C=C konjug. Dien), 1436 (m, $-CH_2-$), 1371 (m, CH_3-Def.), 1219 (s, C-O Enolacetat), 1196 (s, C-O ges. Ester), 1161 cm^{-1} (s). - UV (n-Hexan): λ_{max} (ε) = 240 nm (20200). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.10 - 1.67 (m, 18 H, 7-H bis 15-H), 1.76 - 1.90 (m, 1 H, 15-H), 2.12 - 2.28 (überlagertes ddd und s bei 2.16, $J_{6/6'}$ = 14.4 Hz, $J_{6/7}$ = 6.3 Hz, $J_{6/7'}$ = 3.5 Hz, 4 H, $OCOCH_3$ und 6-H), 2.54 - 2.67 (ddd als 7-Liniensignal, $J_{6'/6}$ = 14.4 Hz, $J_{6'/7'}$ = 10.2 Hz, $J_{6'/7}$ = 4.1 Hz, 1 H, 6'-H), 3.33 - 3.46 (dt, $J_{1/2}$ = $J_{1/15}$ = 10.0 Hz, $J_{1/15'}$ = 3.4 Hz, 1 H, 1-H), 3.67 (s, 3 H, $COOCH_3$), 5.53 - 5.63 (ψt, $J_{2/3}$ = 10.6 Hz, $J_{2/1}$ = 10.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.04 - 6.11 (ψd, $J_{4/3}$ = 11.3 Hz, 1 H, 4-H), 6.16 - 6.28 (t, $J_{3/2}$ = 10.6 Hz, $J_{3/4}$ = 11.3 Hz, 1 H, 3-H). Zusätzliche Einstrahlung in das Signal bei 3.33 - 3.46 erzeugte bei 5.53 - 5.63 ein Dublett, veränderte das Signal bei 1.76 - 1.90 und verschärfte die Linien des Tripletts bei 6.16 - 6.28. - ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 67.88 MHz): δ = 21.11 (q, 1 C, $OCO\underline{C}H_3$), 24.87 (m, 1 C), 25.62 (m, 1 C), 25.86 (m, 1 C), 26.61 (m, 3 C), 26.86 (m, 1 C), 26.90 (m, 1 C), 28.89 (t, 1 C), 31.99 (t, 1 C, C-6), 43.43 (d, 1 C, C-1), 51.84 (q, 1 C, $COO\underline{C}H_3$), 114.54 (d, 1 C, C-4), 124.66 (d, 1 C, C-3), 129.52 (d, 1 C, C-2), 153.05 (s, 1 C, C-5), 169.40 (s, 1 C, $O\underline{C}OCH_3$), 174.54 (s, 1 C, $\underline{C}OOCH_3$). Zur Zuordnung der olefinischen Kohlenstoffe C-2, C-3 und C-4

strahlte man zusätzlich mit reduzierter, konstanter ^{1}H-Entkoppler-Leistung im ^{1}H-Spektrum je einmal bei höherem (Punkt B) bzw. tieferem Feld (Punkt A, Abb. 6) neben den olefinischen Protonenresonanzen ein und registrierte die Veränderungen im ^{13}C-Spektrum. Auf diese Weise lassen sich die sicher zugeordneten olefinischen Protonenresonanzen mit den fraglichen olefinischen Kohlenstoffsignalen korrellieren, da die beobachtete reduzierte C-H-Kopplung umso kleiner ist, je näher die zugehörige Protonenresonanz der Entkoppler-Frequenz liegt. Diesen Zusammenhang beschreibt die folgende Gleichung:

$$^1J_{red\ CH} \sim \frac{^1J_{CH} \cdot \Delta\nu_{off}}{B_2}$$

$^1J_{red\ CH}$: reduzierte C-H-Kopplung

$^1J_{CH}$: Original Kopplung (bei allen drei CH-Gruppen näherungsweise gleich)

$\Delta\nu_{off}$: Differenz von Entkoppler-Frequenz und Protonenresonanz

B_2 : Entkoppler-Leistung (hier konstant)

Die im vorliegenden Fall gefundene Korrellation zeigt die nachfolgende Graphik (Abb. 6). Dazu wurden auf der Abszisse der Bereich der olefinischen Protonenresonanzen und auf den Ordinaten die Ergebnisse der beiden off-resonance-Experimente aufgetragen. Die gekreuzte Verbindung der beiden gemessenen reduzierten Kopplungskonstanten zeigt dann mit ihrem Schnittpunkt die ungefähre Lage der zugehörigen Protonenresonanz.

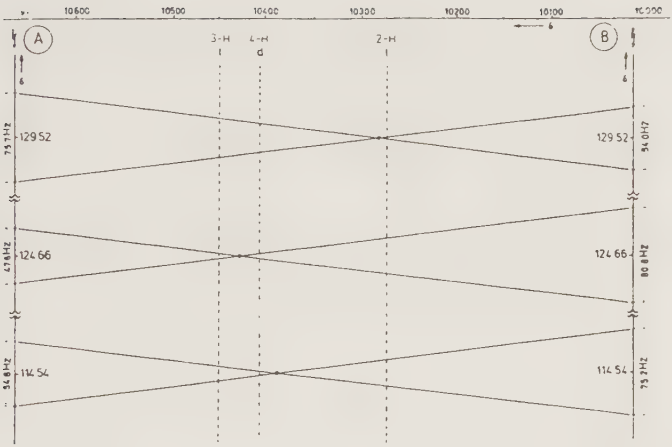


Abb. 6 : Zuordnung der ^{13}C-NMR-Resonanzen der olefinischen C-2, C-3 und C-4 durch Korrellation mit ihren Protonenresonanzen

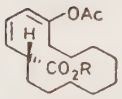
$C_{19}H_{30}O_4$ (322.45) ber. C 70.77 H 9.38

gef. C 70.60 H 9.13

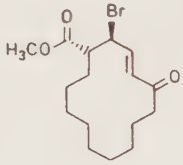
5.4. Funktionalisierung des Bestrahlungsbausteins rac-67

5.4.1. Funktionalisierung des Zentrums C-4

5.4.1.1. Darstellung von (2E)-4t-Bromo-5r-methoxycarbonyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-71)



(67)



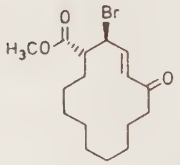
(71)

In einem Gemisch aus 40 ml Dioxan und 20 ml Wasser löste man 1.0 g (3.2 mMol) des Esters rac-67. Innerhalb von 15 min. trug man unter Lichtausschluß 627 mg (3.5 mMol) N-Bromsuccinimid ein. Nach 45 min. Rühren bei Raumtemp. war lt. DC (Toluol/Essigester = 9+1) sämtliches Edukt umgesetzt. Man versetzte mit 100 ml Ether und 10 ml Methylenchlorid, extrahierte einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, dreimal mit Wasser und trocknete über Natriumsulfat. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. kristallisierte man aus 85 ml techn. Hexan/Essigester = 15+2 um. So erhielt man 1.01 g (90.2 %) des analysenreinen Bromides rac-71. - Schmp. 137 - 139°C (techn. Hexan/Essigester = 15+2). - analytische HPLC: Isooktan/Ether = 10+1

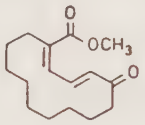
und Isooktan/Essigester = 10+1, μ-Porasil, 254 nm, Refraktometer. - DC: R_f = 0.44 (Benzol/Essigester = 13+1). - IR (KBr): 3060, 3030 und 3000 (w, olefin. C-H), 2930 und 2855 (s, ges. C-H), 1734 (s, C=O ges. Ester), 1693 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1624 (s, C=C), 1240 (s), 1000 (m), 970 cm^{-1} (m, -HC=CH- trans). - UV (n-Hexan): λ_{max} (ε) = 222 nm (11600). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.05 - 1.85 (m, 16 H, 6-H bis 13-H), 2.43 - 2.54 (ddd als 7-Liniensignal, $J_{14/14'}$ = 13.5 Hz, $J_{14/13}$ = 7.6 Hz, $J_{14/13'}$ = 4.6 Hz, 1 H, 14-H), 2.59 - 2.71 (ddd als 7-Liniensignal, $J_{14'/14}$ = 13.5 Hz, $J_{14'/13'}$ = 8.9 Hz, $J_{14'/13}$ = 4.3 Hz, 1 H, 14'-H), 2.88 - 3.00 (ddd als 7-Liniensignal, $J_{5/4}$ = 10.9 Hz, $J_{5/6}$ = 6.9 Hz, $J_{5/6'}$ = 4.3 Hz, 1 H, 5-H), 3.77 (s, 3 H, $COOCH_3$), 4.66 - 4.74 (t, $J_{4/5}$ = 10.9 Hz, $J_{4/3}$ = 10.6 Hz, 1 H, 4-H), 6.30 - 6.37 (d, $J_{2/3}$ = 15.5 Hz, 1 H, 2-H), 6.72 - 6.82 (dd, $J_{3/4}$ = 10.6 Hz, $J_{3/2}$ = 15.5 Hz, 1 H, 3-H). Zusätzliches Einstrahlen in das Signal bei 6.30 - 6.37 führte zu einem Dublett bei 6.72 - 6.82 und zum Auftauchen einer Feinstruktur bei 4.66 - 4.74. Entkopplung bei 4.66 - 4.74 ruft bei 6.72 - 6.82 ein Dublett und bei 2.88 - 3.00 eine deutliche Vereinfachung hervor, während Entkoppeln dieses Signals bei 4.66 - 4.74 ein breites Dublett sowie eine Vereinfachung bei 1.50 - 1.60 verursacht. -

$C_{16}H_{25}BrO_3$ (345.28) ber. C 55.66 H 7.30 Br 23.14
gef. C 55.53 H 7.26 Br 23.38

5.4.1.2. Darstellung von (2E,4Z)-5-Methoxycarbonyl-cyclotetradeca-2,4-dien-1-on (72)



(71)



(72)

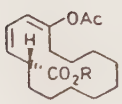
Unter einer Stickstoffatmosphäre löste man 965 mg (2.8 mMol) des Bromides rac-71 in 60 ml absolutem Benzol. Innerhalb von 3 min. tropfte man bei 12°C eine Lösung aus 0.5 ml (3.4 mMol) 1,8-Diazabicyclo{5.4.0}undec-7-en (DBU) und 3 ml wasserfreiem Benzol hinzu. Die Reaktionskontrolle erfolgte dünnschichtchromatographisch (Benzol/Essigester = 13+1). Man rührte die bereits leicht gelbe Lösung 4 h bei 10 - 15°C und weitere 2 h bei Raumtemp. Anschließend gab man die Mischung zu 70 ml Ether und 70 ml Salzsäure. Man separierte, wusch die organische Phase je zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und zog das Lösungsmittel i. Vak. ab. Die weitere Reinigung erfolgte an 70 g Kieselgel. Mit Benzol/Essigester = 20+1 eluierte man 665 mg (90.0 %) reines Dienon 72. Zur Ermittlung der charakterisischen Daten kristallisierte man aus Pentan. - Schmp. 64 -66°C (techn. Hexan); 66.5 - 67.5°C (Pentan). - analytische HPLC: Isooktan/Essigester = 10+2, µ-Porasil, 254 nm, Refraktometer. - GC: 220°C. - DC: R_f =

0.32 (Benzol/Essigester = 13+1). - IR (KBr): 3045 und 3025 (w, olefin. C-H), 2930 und 2860 (s, ges. C-H), 1711 (s, C=O α,β-unges. Ester), 1663 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1624 (m, C=C), 1590 (m, C=C), 1216 (s), 992 cm^{-1} (s, -HC=CH- trans). - UV (Methanol): λ_{max} (ε) = 287 nm (26000). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.25 - 1.75 (m, 14 H, 7-H bis 13-H), 2.47 - 2.65 (m, 4 H, 6-H und 14-H), 3.81 (s, 3 H, $COOCH_3$), 6.18 - 6.23 (d, $J_{2/3}$ = 15.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.21 - 7.27 (d, $J_{4/3}$ = 11.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.34 - 7.46 (dd, $J_{3/4}$ 11.6 Hz, $J_{3/2}$ = 15.6 Hz, 1 H, 3-H); ^{1}H-NMR (CD_2Cl_2, 270 MHz): δ = 1.15 - 1.65 (m, 14 H, 7-H bis 13-H), 2.38 -2.53 (m, 4 H, 6-H und 14-H), 3.68 (s, 3 H, $COOCH_3$), 6.03 - 6.10 (d, $J_{2/3}$ = 15.8 Hz, 1 H, 2-H), 7.11 - 7.18 (d, $J_{4/3}$ = 11.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.25 - 7.36 (dd, $J_{3/4}$ = 11.8 Hz, $J_{3/2}$ = 15.8 Hz, 1 H, 3-H). -

$C_{16}H_{24}O_3$ (264.37) ber. C 72.69 H 9.15
gef. C 72.84 H 9.17

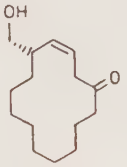
Anmerkung: Das ^{1}H-NMR-Spektrum in CD_2Cl_2 wurde angefertigt, da das Standardlösungsmittel $CDCl_3$ bei den Signalen des 4-H Unklarheiten schaffte.

5.4.1.3. Darstellung von (3Z)-5-Hydroxymethylcyclotetradec-3-en-1-on (rac-73)



R=CH3

(67)



(73)

In 150 ml wasserfreiem Ether legte man 1.48 g (38.9 mMol) Lithiumaluminiumhydrid vor, sorgte für eine Argonatmosphäre und kühlte auf 3°C ab. Unter fortgesetzter Kühlung tropfte man 1.6 ml (38.9 mMol) absolutes Methanol hinzu. Dabei stieg die Innentemperatur auf 10°C an. Durch gründliches Spülen mit Argon entfernte man den entstandenen Wasserstoff aus der Apparatur. Anschließend tropfte man innerhalb von 50 min. 3.0 g (9.7 mMol) des Esters rac-67 gelöst in 60 ml wasserfreiem Ether zu, wobei die Temperatur zwischen 0 und -2°C gehalten wurde. Nach 5 min. Rühren bei -1°C war lt. DC (Petrolether/Essigester = 1+1) das Edukt bereits vollständig abreagiert. Man gab nacheinander 20 ml Wasser und 100 ml 1N Salzsäure (bis pH 2.5) zu, sättigte mit Natriumchlorid und extrahierte die trübe Lösung dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-, einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und zog das Lösungsmittel i. Vak. ab. Nach der Trocknung im Ölpumpen-

vakuum erhielt man 2.43 g Rohprodukt, das an 110 g Kieselgel mit Petrolether/Essigester = 2+1 aufgetrennt wurde. So isolierte man 1.63 g (70.3 %) einer weißen, wachsartigen Festsubstanz, die zur Ermittlung der charakteristischen Daten aus Pentan umkristallisiert wurde. - Schmp. 44 - 47°C (Pentan). - analytische HPLC: Isooktan/Essigester = 1+1, µ-Porasil, 254 nm, Refraktometer. - DC: R_f = 0.30 (Petrolether/Essigester = 1+1). - IR (KBr): 3390 (s, OH), 2925 und 2845 (s, ges. C-H), 1705 (s, C=O ges. Keton), 1064 (m), 752 cm^{-1} (m); IR (Film): 3480 (s, OH), 2930 und 2850 (s, ges. C-H), 1701 (s, C=O ges. Keton), 1060 (s), 750 cm^{-1} (s). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.03 - 1.90 (m, 16 H, 6-H bis 13-H), 2.03 - 2.22 (breites s, 1 H, OH D_2O-austauschbar), 2.33 - 2.47 (m, 1 H, 14-H), 2.54 - 2.73 (m, 2 H, 14'-H und 5-H), 2.90 - 3.02 (ddd, $J_{2/2'}$ = 17.7 Hz, $J_{2/3}$ = 4.3 Hz, $J_{2/4}$ = 2.2 Hz, 1 H, 2-H), 3.32 - 3.41 (dd, $J_{15/15'}$ = 10.5 Hz, $J_{15/5}$ = 8.2 Hz, 1 H, 15-H), 3.51 - 3.59 (dd, $J_{15'/15}$ = 10.5 Hz, $J_{15'/5}$ = 5.4 Hz, 1 H, 15'-H), 3.60 - 3.74 (dd, $J_{2'/2}$ = 17.7 Hz, $J_{2'/3}$ = 11.1 Hz, 1 H, 2'-H), 5.23 - 5.35 (t mit Feinstruktur, $J_{4/3}$ = 10.6 Hz, $J_{4/5}$ = 10.6 Hz, 1 H, 4-H), 5.84 - 5.96 (Ψdt, $J_{3/4}$ = 10.6 Hz, $J_{3/2}$ = 11.5 Hz, $J_{3/2'}$ = 4.3 Hz, 1 H, 3-H). Zusätzliches Einstrahlen bei 2.90 - 3.02 schafft bei 3.60 - 3.74 ein Dublett sowie bei 5.23 - 5.35 und 5.85 - 5.96 je ein Triplett. Entkopplung des Signals bei 3.51 - 3.59 ergibt ebenso ein Dublett bei 3.32 - 3.41 und eine Vereinfachung im Bereich von 2.65 - 2.73 wie dies umgekehrt bei der Einstrahlung in die Gruppe um 3.32 - 3.41 der Fall ist. Entkopplung bei 3.60 - 3.74 ruft bei 5.84 - 5.96 und 2.90 - 3.02 je ein Doppel-

Dublett und eine deutliche Signalverschärfung bei 5.23 - 5.35 hervor. Und beim zusätzlichen Einstrahlen in die Signale bei 5.84 - 5.96 tritt bei 5.23 - 5.35 sowie bei 2.90 - 3.02 je ein Doppel-Dublett und bei 3.60 - 3.74 ein Dublett auf. -

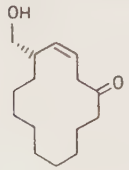
$C_{15}H_{26}O_2$ (238.37) ber. C 75.58 H 10.99
gef. C 75.77 H 10.76

Anmerkung: Das Ergebnis der Reaktion ist sehr stark von der Aktivität des verwendeten Lithiumaluminiumhydrids, von der Zutropf- bzw. Reaktionsdauer und somit der Ansatzgröße ab. Insbesondere langes Zutropfen und Nachrühren senkt die Ausbeute!

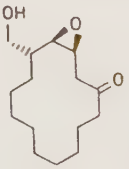
5.4.1.4. Darstellung von (2E)-4t-Hydroxy-5r-hydroxymethyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-75)

5.4.1.4.1. Stereoselektivität durch Komplexierung (Henbest-Effekt)

5.4.1.4.1.1. Darstellung von 3t,4t-Epoxy-5r-hydroxymethyl-cyclotetradecan-1-on (rac-74)



(73)



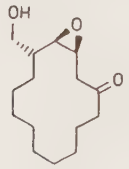
(74)

3.22 g (13.5 mMol) des ungesättigten Ketons rac-73 löste man in 100 ml Methylenchlorid und gab bei Raumtemp. innerhalb von 25 min. portionsweise 3.02 g (14.9 mMol) 85 proz. meta-Chloroperoxybenzoesäure zu. Nach 6.5 h Rühren bei Raumtemp. war dünnschichtchromatographisch (Petrolether/Ether = 1+3) kein Edukt mehr nachweisbar. Nach dem Waschen der organischen Phase mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung konnte mit Kaliumjodid/Stärke-Papier keine Farbreaktion mehr erhalten werden. Die Methylenchloridphase zog man zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung aus. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat zog man das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum ab und erhielt 3.05 g einer weissen Festsubstanz, die aus 120 ml Ether umkrisallisiert wurde. Durch Ausfrieren im Tiefkühlschrank (-25°C) und Trocknung im Vakuum einer Ölpumpe gewann man 2.48 g (72.2 %) des analysenreinen Epoxides rac-74 als feine weiße Nädelchen. - Schmp. 87 - 88°C (Ether). - analytische HPLC: Isooktan/Essigester = 1+1, µ-Porasil, 254 nm, Refraktometer. - DC: Die Substanz konnte nicht chromatographiert werden. - IR (KBr): 3480 (s, OH), 3010 (w, Oxiran-C-H), 2940, 2900 und 2860 (s, ges. C-H), 1696 (s, ges. Keton), 999 (m), 820 (m), 738 cm^{-1} (m). - ^{1}H-NMR (C_6D_6, 270 MHz): δ = 0.98 - 1.47 (m, 16 H, 15 Methylenprotonen des Ringes sowie 5-H), 1.57 - 1.72 (m, 1 H, Methylenproton des Rings), 1.73 - 1.85 (ddd, $J_{14'/14}$ = 15.6 Hz, $J_{14'/13'}$ = 7.8 Hz, $J_{14'/13}$ = 3.4 Hz,

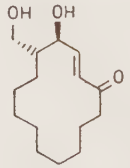
1 H, 14'-H), 1.94 - 2.16 (ddd, $J_{14/14'}$ = 15.6 Hz, $J_{14/13}$ = 9.5 Hz, $J_{14/13'}$ = 2.8 Hz, 1 H, 14-H), 2.12 - 2.23 (überlagertes s und dd, $J_{2'/2}$ = 19.0 Hz, $J_{2'/3}$ = 9.7 Hz, 2 H, 2'-H und 15-OH D_2O-austauschbar), 2.38 - 2.47 (dd, $J_{2/2'}$ = 19.0 Hz, $J_{2/3}$ = 2.7 Hz, 1 H, 2-H), 2.73 - 2.80 (dd, $J_{4/5}$ = 9.0 Hz, $J_{4/3}$ = 4.1 Hz, 1 H, 4-H), 3.41 - 3.48 (ddd, $J_{3/2'}$ = 9.7 Hz, $J_{3/4}$ = 4.1 Hz, $J_{3/2'}$ = 2.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.61 - 3.74 (m, 2 H, 15-H). Beim Einstrahlen in die Gruppe bei 3.41 - 3.48 veränderten sich die Signale bei 2.73 - 2.80 und 2.38 - 2.47 jeweils zum Dublett und bei 2.12 - 2.23 entstand ein überlagertes Signal aus Singulett und Dublett. Entkopplung bei 2.73 - 2.80 lieferte bei 3.41 - 3.48 ein Doppel-Dublett und vereinfachte die Gruppierung bei 0.98 - 1.47. -

$C_{15}H_{26}O_3$ (254.37) ber. C 70.83 H 10.30
gef. C 70.72 H 10.42

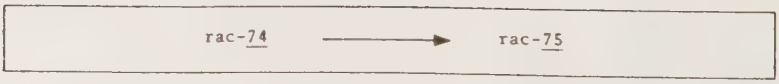
5.4.1.4.1.2. Isomerisierung des Epoxides rac-74 zum Diol rac-75



(74)



(75)



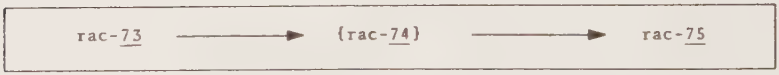
In 50 ml absolutem Benzol löste man 1.11 g (4.4 mMol) des

Epoxides rac-74 und tropfte innerhalb von 5 min. bei Raumtemp. 0.8 ml (5.3 mMol) frisch destilliertes 1,8-Diazabicyclo{5.4.0}-undec-7-en (DBU) gelöst in 3 ml absolutem Benzol dazu. Nach 20 min. bei Raumtemp. war lt. DC (Petrolether/Essigester = 1+1) kein Edukt mehr vorhanden. Man gab die Reaktionslösung zu 50 ml 1N Salzsäure und 50 ml Ether, separierte, wusch die organische Phase mit 5 proz. Kaliumhydroxid- sowie zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und zog schließlich das Lösungsmittel i. Vak. ab. Nach der Trokknung bei 40°C im Wasserstrahlvakuum erhielt man 1.03 g weißes, festes Produkt. Umkristallisation aus techn. Hexan/Essigester = 10+1 (200 ml) lieferten 920 mg (82.8 %) des Diols rac-75 in Form glimmeriger weißer Plättchen. - Schmp. 85 - 87°C (techn. Hexan/Essigester = 10+1). - analytische HPLC: Methanol/Wasser = 10+7.5, μ-Bondapak-Phenyl, 254 nm, Refraktometer. - DC: R_f = 0.10 (Petrolether/Essigester = 1+1). - IR (KBr): 3350 (s, OH), 3270 (s, OH), 3025 (w, olefin. C-H), 2940 und 2860 (s, ges. C-H), 1661 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1055 (s), 1000 cm^{-1} (m, -HC=CH- trans); IR ($CHCl_3$): 3600 (w, OH), 3400 (s, OH), 3000 (w, olefin. C-H), 2930 und 2860 (s, ges. C-H), 1688 und 1666 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1630 (m, C=C), 984 cm^{-1} (m, -HC=CH- trans). - UV (Methanol): λ_{max} (ε) = 226.5 nm (11100). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.98 - 1.44 (m, 14 H, 6-H bis 12-H), 1.63 - 1.78 (m, 3 H, 5-H und 13-H), 2.41 - 2.54 (m, 1 H, 14-H), 2.63 - 2.75 (m, 1 H, 14'-H), 3.04 - 3.12 (m, 1 H, 15-OH D_2O-austauschbar), 3.67 - 3.78 (m (dd nach D_2O-Austausch), $J_{15'/15}$ = 11.6 Hz, $J_{15'/5}$ = 3.6 Hz, 1 H, 15'-H), 4.18 - 4.28 (m (dd nach D_2O-Aus-

tausch), $J_{4/5}$ = 9.2 Hz, $J_{4/3}$ = 6.9 Hz, 1 H, 4-H), 6.24 - 6.33 (d, $J_{2/3}$ = 16.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.73 - 6.83 (dd, $J_{3/2}$ = 16.2 Hz, $J_{3/4}$ = 6.9 Hz, 1 H, 3-H). Zusätzliche Einstrahlung in die Signale bei 3.81 - 3.92 führte zu Vereinfachungen bei 3.61 - 3.78 3.04 - 3.12 und 1.63 - 1.78. Entkoppelt man bei 4.18 - 4.28 so ruft dies bei 6.73 - 6.83 ein Dublett, bei 6.24 - 6.33 eine Signalverschärfung, bei 3.67 - 3.78 ein Singulett für das OH-Proton sowie eine Vereinfachung bei 1.63 - 1.78 hervor. Und Einstrahlen in 6.73 - 6.83 liefert bei 6.24 - 6.33 ein Singulett und bei 4.18 - 4.28 ein breites Dublett. -

$C_{15}H_{26}O_3$ (254.37) ber. C 70.83 H 10.30
gef. C 70.83 H 10.08

5.4.1.4.1.3. Routineverfahren von rac-73 zum Diol rac-75



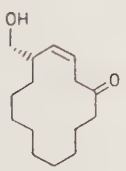
2.96 g (12.4 mMol) des Olefins rac-73 epoxidierte man nach dem in Abschnitt 5.4.1.4.1.1. beschriebenen Verfahren in 100 ml Methylenchlorid mit 3.0 g (14.8 mMol) 85 proz. meta-Chloroperoxybenzoesäure bei Raumtemp. Das anfallende Rohprodukt nahm man in 100 ml wasserfreiem Benzol auf, versetzte mit 2.25 ml (14.8 mMol) frisch destilliertem DBU in 5 ml Benzol. Nach der in Abschnitt 5.4.1.4.1.2. dargestellten Aufarbeitung kristallisierte man aus 30 ml Essigester und 150 ml techn. Hexan um. Man gewann so 2.39 g (75.7 %, durchschnittlich 87.0 % pro Stufe) des Diols rac-75. Die ermittelten charakteristischen Daten waren

mit den in Abschnitt 5.4.1.4.1.2. aufgelisteten identisch.

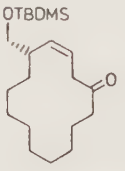
Anmerkung: Bei der Benutzung von älterem, nicht frisch destilliertem DBU erhielt man ein braun verfärbtes Rohprodukt, das nicht durch Kristallisation zu reinigen war. Hier trennte man die sehr mobile braune Verunreinigung durch Filtration des Rohproduktes über wenig Kieselgel (Faktor 10) mit techn. Hexan/Essigester = 1+1 unter Druck ab. Abschließende Kristallisation der wiederum weißen Substanz ergab fast ohne Ausbeuteverlust das beschriebene Produkt.

5.4.1.4.2. Stereoselektivität durch sterische Abschirmung

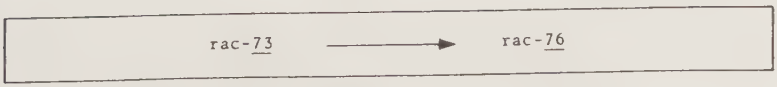
5.4.1.4.2.1. Darstellung von (3Z)-5-(tert.-Butyldimethylsiloxy)methyl-cyclotetradecan-1-on (rac-76)



(73)



(76)



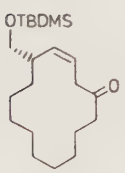
Im trockenen Kolben legte man unter einer Argonatmosphäre eine

Lösung aus 520 mg (3.4 mMol) tert.Butyldimethylsilylchlorid, 325 mg (4.8 mMol) Imidazol und 5 ml absolutem Dimethylformamid vor. Man gab 685 mg (2.0 mMol) des Alkohols rac-73 zu und rührte 2 h bei Raumtemp. Nach dieser Zeit zeigte ein angefertigtes DC (Petrolether/Ether = 6+1) keinen Eduktfleck mehr an. Man verteilte das Reaktionsgemisch zwischen 80 ml Ether und 80 ml 1N Salzsäure, separierte, etherte noch zwei weitere Male aus und zog dann die vereinigten organischen Phasen je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung aus. Nach der Trocknung über Magnesiumsulfat zog man das Lösungsmittel i. Vak. ab und chromatographierte den Rückstand über 40 g Kieselgel. Mit Petrolether/Ether = 12+1 eluierte man ein farbloses Öl, das anschließend im Kugelrohr destilliert wurde (Badtemp. 170 - 175°C/0.01 Torr). Auf diese Weise fielen 916 mg (90.4 %) des erwünschten Silylethers rac-76 an. - analytische HPLC: Isooktan/Ether = 10+0.5, µ-Porasil, 254 nm, Refraktometer. - DC: R_f = 0.42 (Petrolether/Ether = 6+1). - IR (Film): 3005 (w, olefin. C-H), 2920 und 2850 (s, ges. C-H), 1714 (s, C=O ges. Keton), 1255 (s, $Si(CH_3)_2$), 1092 (s, Si-O-C), 835 und 775 cm^{-1} (s, Si-C). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.03 (zweimal s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.88 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 1.05 - 1.87 (m, 16 H, 6-H bis 13-H), 2.34 - 2.47 (ddd, $J_{14/14'}$ = 15.7 Hz, (überlagertes m und ddd, $J_{14'/14}$ = 15.7 Hz, $J_{14'/13'}$ = 8.8 Hz, $J_{14'/13}$ = 4.6 Hz, 2 H, 14'-H (ddd) und 5-H (m)), 2.83 - 2.94 (ddd, $J_{2'/2}$ = 17.4 Hz, $J_{2'/3}$ = 4.3 Hz, $J_{2'/4}$ = 2.2 Hz, 1 H, 2'-H), 3.37 - 3.52 (zweimal dd, $J_{15/15'}$ = 9.7 Hz, $J_{15/5}$ = 6.8 Hz,

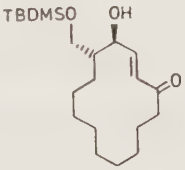
$J_{15'/15}$ = 9.7 Hz, $J_{15'/5}$ = 6.1 Hz, 2 H, 15-H und 15'-H), 3.57 - 3.70 (dd, $J_{2/3}$ = 11.3 Hz, $J_{2/2'}$ = 17.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.20 - 5.32 (t mit Feinstruktur, $J_{4/3}$ = 10.8 Hz, $J_{4/5}$ = 10.6 Hz, 1 H, 4-H), 5.70 - 5.83 (dt, $J_{3/2}$ = 11.3 Hz, $J_{3/4}$ = 10.8 Hz, $J_{3/2'}$ = 4.3 Hz, 1 H, 3-H). -

$C_{21}H_{40}O_2Si$ (352.64) ber. C 71.53 H 11.43 Si 7.96
gef. C 71.47 H 11.28 Si 8.14

5.4.1.4.2.2. Darstellung von (2E)-5r-(tert.-Butyldimethylsiloxy)methyl-4t-hydroxy-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-77)



(76)



(77)

In 45 ml absolutem Methylenchlorid löste man 4.53 g (12.8 mMol) des Silylethers rac-76, setzte unter Argonatmosphäre und trug 3.37 g (16.6 mMol) 85 proz. meta-Chloroperoxybenzoesäure ein. Nach 28 h Rühren bei Raumtemp. gab man zu 100 ml Ether und 100 ml Natriumthiosulfatlösung, trennte die Phasen, wusch erneut mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung und erhielt einen negativen Kaliumjodid/Stärke-Papier Test. Daraufhin zog man die

organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- sowie mit gesättigter Natriumchloridlösung aus, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Das verbliebene klare, leicht gelbliche Öl löste man in 90 ml wasserfreiem Benzol, sorgte erneut für eine Argonatmosphäre und gab unter Eiskühlung 2.25 ml (15.0 mMol) frisch destilliertes 1,8-Diazabicyclo{5.4.0}undec-7-en gelöst in 5 ml absolutem Benzol zu. Nach 45 min. Rühren bei Raumtemp. war dünnschichtchromatographisch (techn. Hexan/Essigester = 4+1) kein Edukt mehr nachweisbar. Zur Aufarbeitung gab man zu 80 ml Ether und 80 ml 1N Salzsäure und extrahierte die organische Phase zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- sowie einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung. Nach der Trocknung über Magnesiumsulfat und dem Abdampfen des Solvens i. Vak. verblieben etwa 5 g eines gelblichen Öls. Mit präp. HPLC (Petrolether/Essigester = 10+2, 2 Kartuschen PrepPAK Silica/Waters, einmaliges Recycling, 0.1 l/min) isolierte man 3.28 g (69.3 %, durchschnittlich 83.2 % pro Stufe) rac-77, das bei 40°C im Ölpumpenvakuum getrocknet worden war. Eine analytische Probe kristallisierte man aus Pentan. - Schmp. 44 - 46°C (Pentan). - analytische HPLC: Isooktan/Essigester = 10+2, μ-Porasil, 254 nm, Refraktometer. - DC: R_f = 0.31 (techn. Hexan/Essigester = 4+1), R_f = 0.59 (techn. Hexan/Essigester = 3+2). - IR (Film): 3450 (s, OH), 2930 und 2860 (s, ges. C-H), 1692 und 1669 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1630 (s, C=C), 1464 (s, $-CH_2-$), 1254 (s, $Si(CH_3)_2$), 981 (m, -HC=CH- trans), 832 und 773 cm^{-1} (s, Si-C); IR (KBr): 3370 (s, OH), 3010 (w, olefin. C-H), 2920 und 2850 (s, ges. C-H), 1665 (s,

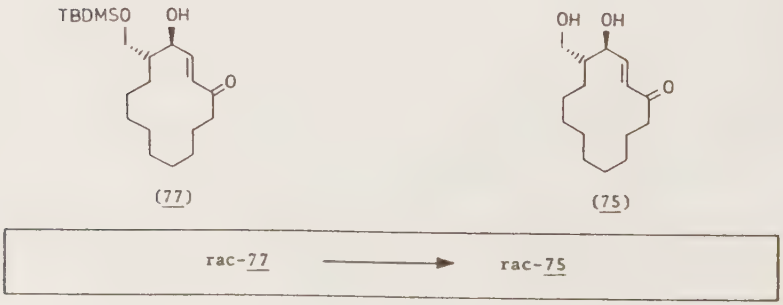
C=O α,β-unges. Keton), 1638 (m, C=C), 1253 (s, $Si(CH_3)_2$), 1101 (s, Si-O-C), 979 (s, -HC=CH- trans), 832 und 770 cm^{-1} (s, Si-C). - UV (Methanol): λ_{max} (ε) = 227 nm (11730). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.12 (s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.91 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.95 - 1.40 (m, 14 H, 6-H bis 12-H), 1.60 - 1.76 (m, 3 H, 5-H und 13-H), 2.41 - 2.53 (dt, $J_{14'/14}$ = 13.4 Hz, $J_{14'/13'}$ = 7.1 Hz, $J_{14'/13}$ = 6.9 Hz, 1 H, 14'-H), 2.64 - 2.77 (dt, $J_{14/14'}$ = 13.4 Hz, $J_{14/13}$ = 6.8 Hz, $J_{14/13'}$ = 6.4 Hz, 1 H, 14-H), 3.64 - 3.73 (dd, $J_{15'/15}$ = 10.2 Hz, $J_{15'/5}$ = 9.2 Hz, 1 H, 15'-H), 3.87 - 3.94 (dd, $J_{15/15'}$ = 10.2 Hz, $J_{15/5}$ = 3.7 Hz, 1 H, 15-H), 4.18 - 4.28 (m (nach D_2O-Austausch ddd), $J_{4/3}$ = 6.8 Hz, $J_{4/5}$ = 9.2 Hz, $J_{4/2}$ = 1.0 Hz, 1 H, 4-H), 4.50 (d, $J_{OH/4}$ = 1.2 Hz, 1 H, OH D_2O-austauschbar), 6.25 - 6.34 (dd, $J_{2/3}$ = 16.1 Hz, $J_{2/4}$ = 1.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.71 - 6.82 (dd, $J_{3/2}$ = 16.1 Hz, $J_{3/4}$ = 6.8 Hz, 1 H, 3-H). Durch zusätzliches Einstrahlen in das Signal bei 1.60 - 1.76 vereinfachten sich die Signalgruppen bei 2.41 - 2.53, 2.64 - 2.77, 3.64 - 3.73 sowie 3.87 - 3.94 zu je einem Dublett und das Signal bei 4.18 - 4.28 zu einem breiten Dublett. -

$C_{21}H_{40}O_3Si$ (368.63) ber. C 68.42 H 10.94 Si 7.62
gef. C 68.32 H 10.89 Si 7.74

Anmerkung: Im analytischen HPL-Chromatogramm beobachtet man im Verhältnis 20:1 zugunsten von rac-77 eine geringfügig unpolarere, UV-aktive (254 nm) Substanz. Eine angereicherte Fraktion dieser Verbindung aus der präpa-

rativen Trennung lieferte nach Abzug der Signale von rac-77 den folgenden Tieffeld-ausschnitt des ^{1}H-NMR-Spektrums: δ = 3.50 (br. s, 1 H, OH D_2O-austauschbar), 3.78 - 3.90 (zweimal dd, $J_{15'/15}$ = 10.0 Hz, $J_{15'/5}$ = 4.4 Hz, $J_{15/15'}$ = 10.0 Hz, $J_{15/5}$ = 6.3 Hz, 2 H, 15-H und 15'-H), 4.73 - 4.78 (schlankes m, J = 1.8 Hz, J = 3.7 Hz, 1 H, 4-H), 6.38 - 6.47 (dd, $J_{2/3}$ = 15.9 Hz, $J_{2/4}$ = 1.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.71 - 6.82 (dd, $J_{3/2}$ = 15.9 Hz, $J_{3/4}$ 3.9 Hz, 1 H, 3-H). Zusätzliches Einstrahlen in das Signal bei 4.73 - 4.78 führte zu je einem Dublett bei 6.38 - 6.47 und 6.71 - 6.82. Dieses Spektrum läßt den Schluß zu, daß es sich bei der auftretenden Verunreinigung um das C-4-Isomere von rac-77, also (2E)-5r-(tert.-Butyldimethylsiloxy)methyl-4c-hydroxy-cyclotetradec-2-en-1-on handelt.

5.4.1.4.2.3. Darstellung des Diols rac-75 durch fluorid-initiierte Spaltung des Silylethers von rac-77

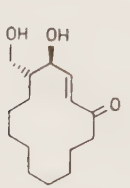


Gelöst in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran legte man in einer Argonatmosphäre 2.17 g (6.9 mMol) Tetra-n-butylammoniumfluorid vor und kühlte auf -35°C ab. Innerhalb von 12 min. tropfte man eine Lösung aus 1.20 g (3.3 mMol) des Silylethers rac-77 und 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu. Dabei stieg die Innentemperatur langsam auf -30°C an. Nach 80 min. bei -28 bis -32°C konnte dünnschichtchromatographisch (techn. Hexan/Essigester = 1+1) kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Man verteilte die Lösung zwischen 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung und 70 ml Ether, zog die organische Phase ein weiteres Mal mit gesättigter Natriumchloridlösung aus, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Die chromatographische Trennung an 80 g Kieselgel mit techn. Hexan/Essigester = 2+3 lieferte 763 mg (92.1 %) des Diols rac-75. Es kristallisierte aus techn. Hexan/Essigester in Form weißer Nädelchen, die bei 90 - 92°C schmolzen. - IR (KBr): 3310 (s, OH), 2985 (w, olefin. C-H), 2930 und 2860 (s, ges. C-H), 1640 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1464 (m, $-CH_2-$), 1287 (m), 1084 (m), 1061 (m), 1002 cm^{-1} (m, -HC=CH- trans). -

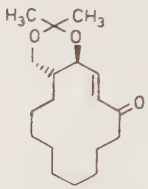
$C_{15}H_{26}O_3$ (254.37) ber. C 70.83 H 10.30
gef. C 70.82 H 10.15

Außer dem Schmp. und dem IR-Spektrum eines KBr-Presslings waren alle Spektren (^{1}H-NMR, UV, IR in Lösung) mit denen der ersten Kristallform (s. Abschnitt 5.4.1.4.1.2.) identisch. Ein Mischschmelzpunkt ergab keine Depression. Letzte Zweifel räumte die Überführung "beider" Diole in das gleiche Acetonid aus (s. Abschnitt 5.4.1.5.).

5.4.1.5. Darstellung von (2E)-4t,15-{(1'-Methylethyliden)-bis(oxy)}-5r-methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-78)



(75)



(78)

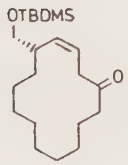
745 mg (2.9 mMol) des Diols rac-75 löste man in 40 ml (325.3 mMol) 2,2-Dimethoxypropan und versetzte mit 350 mg (1.4 mMol) Pyridinium-para-toluolsulfonat. Man sorgte für eine Argonatmosphäre und rührte bei Raumtemp., wobei man den Reaktionsverlauf per DC (techn. Hexan/Essigester = 1+1) überwachte. Nach 4.5 h war kein Edukt mehr nachweisbar, woraufhin man die Reaktionsmischung zu 50 ml Ether und 50 ml Wasser gab, die organische Phase je einmal mit gesättigter Ammoniumchlorid-, Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung wusch, über Magnesiumsulfat trocknete und das Lösungsmittel i. Vak. eindampfte. Aus 799 mg Rohprodukt gewann man durch Kristallisation aus 10 ml techn. Hexan 751 mg (87.1 %) analysenreines Acetonid rac-78. Schmp. 79 -84°C (techn. Hexan). - DC: R_f = 0.31 (techn. Hexan/Essigester = 4+1). - IR (KBr): 3000 (m, olefin. C-H), 2920 und 2855 (s, ges. C-H), 1666 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1444 (m, $-CH_2-$), 1198 (s), 1000 cm^{-1} (m, -HC=CH- trans). - UV (n-Hexan): λ_{max} (ε) = 220 nm (9360). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz):

δ = 0.90 - 1.53 (m dabei jeweils s bei 1.43 und 1.48, 20 H, zweimal CH_3 und 6-H bis 12-H), 1.58 - 1.76 (m, 3 H, 5-H und 13-H), 2.35 - 2.57 (dt, $J_{14'/14}$ = 13.1 Hz, $J_{14'/13'}$ = 6.9 Hz, $J_{14'/13}$ = 6.5 Hz, 1 H, 14'-H), 2.68 - 2.81 (dt, $J_{14/14'}$ = 13.1 Hz, $J_{14/13}$ = $J_{14/13'}$ = 6.5 Hz, 1 H, 14-H), 3.57 - 3.68 (t, $J_{15'/15}$ = 11.7 Hz, $J_{15'/5}$ = 11.3 Hz, 1 H, 15'-H), 3.82 - 3.92 (dd, $J_{15/15'}$ = 11.7 Hz, $J_{15/5}$ = 5.2 Hz, 1 H, 15-H), 4.12 - 4.22 (ψdd, $J_{4/5}$ = 10.2 Hz, $J_{4/3}$ = 7.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.22 - 6.33 (dd, $J_{2/3}$ = 16.2 Hz, $J_{2/4}$ = 0.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.64 - 6.75 (dd, $J_{3/2}$ = 16.2 Hz, $J_{3/4}$ = 7.0 Hz, 1 H, 3-H). Zusätzliches Einstrahlen in die Signalgruppe bei 1.58 - 1.76 veränderte die Signale bei 0.90 - 1.53 und erzeugte bei 2.35 - 2.57, 2.68 - 2.81, 3.57 - 3.68 und 3.82 - 3.92 jeweils ein Dublett sowie bei 4.12 - 4.22 ein Pseudo-Dublett. Entkopplung des Signales bei 6.64 - 6.75 lieferte ein Dublett bei 6.22 - 6.33 und ein Pseudo-Dublett bei 4.12 - 4.22. -

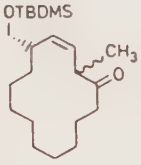
$C_{18}H_{30}O_3$ (294.44) ber. C 73.43 H 10.27
gef. C 73.35 H 10.13

5.4.2. Das Lakton rac-88

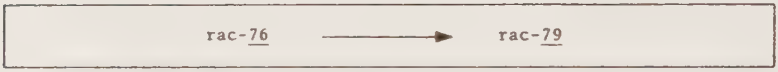
5.4.2.1. Methylierung von rac-76 zu (3Z)-5r-(tert.-Butyldimethylsiloxy)methyl-2ξ-methyl-cyclotetradec-3-en-1-on (rac-79)



(76)



(79)



Zur Bereitung einer Lithiumdiisopropylamid-lösung legte man in einer Argonatmosphäre 0.17 ml (1.2 mMol) Diisopropylamin und als Indikator einige Körnchen Bipyridin in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran vor. Man kühlte auf -80°C ab und spritzte durch ein Septum langsam 0.9 ml (1.1 mMol) einer n-Butyllithiumlösung in Hexan. Nach dem Entfernen des Kühlbades rührte man 30 min. bei 0°C, um schließlich erneut auf -80°C abzukühlen. Bei dieser Temperatur tropfte man zu der intensiv roten Lösung 356 mg (1.0 mMol) des Silylethers rac-76 in 6 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Nach einer Zutropfdauer von 15 min. rührte man 35 min. bei -75 bis -90°C um die Enolatbildung zu vervollständigen. Anschließend versetzte man mit 0.35 ml (5.6 mMol) Methyljodid, entfernte das Kühlbad und ließ langsam auftauen. Nach 30 min. gab man zu 100 ml 0.5N Salzsäure und 50 ml Ether, zog die or-

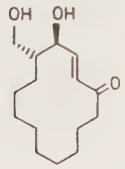
ganische Phase eine weiteres Mal mit 0.5N Salzsäure, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung aus. Trocknen über Magnesiumsulfat, Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. lieferte ein rohes Öl, das an 45 g Kieselgel chromatographiert wurde. Mit techn. Hexan/Ether = 15+1 eluierte man 248 mg (67.0 %, 73.2 % bez. auf umgesetztes Edukt) des methylierten Silylethers rac-79 sowie 30 mg des Eduktes rac-76. - Sdp. 165 - 170°C/0.1 Torr. - DC: R_f = 0.42 (Petrolether/Ether = 9+1). - IR (Film): 2920 und 2850 (s, ges. C-H), 1715 (s, ges. Keton), 1258 (s, $Si(CH_3)_2$), 1098 (s, Si-O-C), 837 und 776 cm^{-1} (s, Si-C). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.04 (s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 1.05 - 1.83 (m dabei d bei 1.16 - 1.20, $J_{CH_3/2}$ = 7.0 Hz, 19 H, 6-H bis 13-H und 2-CH_3), 2.36 - 2.49 (dt, $J_{14/14'}$ = 19.2 Hz, $J_{14/13}$ = $J_{14/13'}$ = 5.2 Hz, 1 H, 14-H), 2.50 - 2.69 (überlagertes m und ddd, $J_{14'/14}$ = 19.2 Hz, $J_{14'/13'}$ = 7.6 Hz, $J_{14'/13}$ = 5.6 Hz, 2 H, 14'-H (ddd) und 5-H (m)), 3.36 - 3.50 (zweimal dd als 7-Liniensignal, $J_{15/15'}$ = 8.8 Hz, $J_{15/5}$ = 6.1 Hz, $J_{15'/15}$ = 8.8 Hz, $J_{15'/5}$ = 6.1 Hz, 2 H, 15-H und 15'-H), 3.54 - 3.67 (dq, J_{2/CH_3} = 7.0 Hz, $J_{2/3}$ = 10.8 Hz, 1 H, 2-H), 5.11 - 5.21 (t, $J_{4/3}$ = 10.6 Hz, $J_{4/5}$ = 10.8 Hz, 1 H, 4-H), 5.50 - 5.60 (t, $J_{3/2}$ = 10.8 Hz, $J_{3/4}$ = 10.6 Hz, 1 H, 3-H). Zusätzliches Einstrahlen in die Gruppe um 3.54 - 3.67 führte zu einem Singulett bei 1.16 - 1.20 und zu einem Dublett bei 5.50 - 5.60. Und Entkopplung bei 2.50 - 2.69 rief ein Dublett bei 5.11 - 5.21, zwei Dubletts bei 3.36 - 3.50 sowie eine Vereinfachung bei 1.05 - 1.83 hervor. Einstrahlung in das Dublett bei 1.16 - 1.20 lie-

ferte bei 3.54 - 3.67 ein Dublett. -

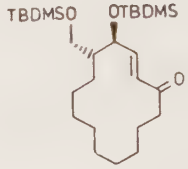
$C_{22}H_{42}O_2Si$ (366.66) ber. C 72.07 H 11.55 Si 7.66

gef. C 72.01 H 11.46 Si 7.80

5.4.2.2. Darstellung von (2E)-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-(tert.-butyldimethylsiloxy)methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-80)



(75)



(80)

rac-75 ⟶ rac-80

In einer Argonatmosphäre löste man 3.30 g (21.9 mMol) tert.-Butyldimethylsilylchlorid in 15 ml absolutem Dimethylformamid und versetzte nacheinander mit 2.32 g (9.1 mMol) des Diols rac-75, 1.60 g (23.5 mMol) Imidazol sowie weiteren 15 ml absolutem Dimethylformamid. Nach 4 h Rühren bei Raumtemp. konnte dünnschichtchromatographisch (Petrolether/Essigester = 25+1) kein Edukt mehr registriert werden. Man verteilt zwischen 120 ml Ether und 100 ml Wasser, separierte und wusch die organische Phase dreimal mit Wasser. Nach der Trocknung über Magnesiumsulfat zog man das Lösungsmittel i. Vak. ab und trennte das verbliebene rohe Öl an 300 g Kieselgel auf. Mit techn. Hexan/

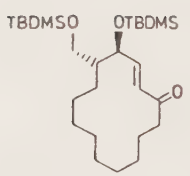
Essigester = 30+1 eluierte man 4.07 g (92.4 %) des Bissilylethers rac-80 als farbloses, viskoses Öl. - Sdp. 183 - 187°C/0.03 Torr. - analytische HPLC: Isooktan/Essigester = 10+0.25, µ-Porasil, 254 nm, Refraktometer. - DC: R_f = 0.30 (Petrolether/Essigester = 25+1), R_f = 0.74 (Petrolether/Essigester = 1+1), R_f = 0.17 (techn. Hexan/Ether = 25+1). - IR (Film): 2930 und 2850 (s, ges. C-H), 1697 und 1676 (m bzw. s, C=O α,β-unges. Keton), 1633 (m, C=C), 1256 (s, $Si(CH_3)_2$), 1080 (s, Si-O-C), 836 und 775 cm^{-1} (s, Si-C). - UV (Methanol): λ_{max} (ε) = 228.5 nm (10800). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.01, 0.05 und 0.06 (dreimal s, 12 H, zweimal $Si(CH_3)_2$), 0.90 und 0.91 (zweimal s, 18 H, zweimal $SiC(CH_3)_3$), 1.10 - 1.86 (m, 17 H, 6-H bis 13-H und 5-H), 2.33 - 2.46 (ddd als 7-Liniensignal, $J_{14/14'}$ = 13.2 Hz, $J_{14/13}$ = 8.8 Hz, $J_{14/13'}$ = 4.4 Hz, 1 H, 14-H), 2.61 - 2.72 (ddd, $J_{14'/14}$ = 13.2 Hz, $J_{14'/13'}$ = 7.6 Hz, $J_{14'/13}$ = 4.4 Hz, 1 H, 14'-H), 3.50 - 3.57 (dd, $J_{15/15'}$ = 10.1 Hz, $J_{15/5}$ = 5.6 Hz, 1 H, 15-H), 3.67 - 3.75 (dd, $J_{15'/15}$ = 10.1 Hz, $J_{15'/5}$ = 4.1 Hz, 1 H, 15'-H), 4.34 - 4.41 (dt, $J_{4/5}$ = 6.3 Hz, $J_{4/3}$ = 5.7 Hz, $J_{4/2}$ = 1.3 Hz, 1 H, 4-H), 6.30 - 6.40 (dd, $J_{2/3}$ = 15.8 Hz, $J_{2/4}$ = 1.3 Hz, 1 H, 2-H), 6.78 - 6.88 (ψdd, $J_{3/2}$ = 15.8 Hz, $J_{3/4}$ = 5.7 Hz, 1 H, 3-H). Die Doppelresonanzexperimente ergaben bei zusätzlicher Einstrahlung in die Signalgruppe bei 6.78 - 6.88 ein Dublett bei 6.30 - 6.40 und ein Doppel-Dublett bei 4.34 - 4.41. Beim Einstrahlen in die Linien um 4.34 - 4.41 erschien bei 1.50 - 1.85 eine Vereinfachung, bei 6.30 - 6.40 und bei 6.78 - 6.88 je ein Dublett. Außerdem rief die Entkopplung bei 3.50 - 3.57 ein Dublett bei 3.67 - 3.75 sowie eine

Veränderung bei 1.50 - 1.85 hervor. -

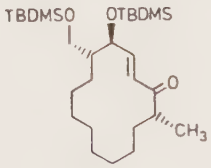
$C_{27}H_{54}O_3Si_2$ (482.90) ber. C 67.16 H 11.27 Si 11.63
gef. C 67.12 H 11.10 Si 11.85

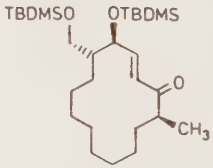
5.4.2.3. Methylierung des Ketons rac-80

5.4.2.3.1. Darstellung von (2E)-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-(tert.-butyldimethylsiloxy)methyl-14c-methyl-cyclotetradec-2-en-1-on und (2E)-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-(tert.-butyldimethylsiloxy)methyl-14t-methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-81/rac-82)



(80)





(81)
(82)

rac-80 ⟶ rac-81 + rac-82 (2:1)

Unter einer Argonatmosphäre bereitete man aus 20 ml absolutem Tetrahydrofuran, einigen Körnchen Bipyridin, 0.38 ml (2.7 mMol) Diisopropylamin und 1.9 ml (2.4 mMol) einer n-Butyllithiumlösung in Hexan eine Lithiumdiisopropylamid-lösung (s. Abschnitt 5.4.2.1.). Zu dieser Lösung tropfte man innerhalb von 10 min. bei -70 bis -75°C 1.13 g (2.34 mMol) des Bissilylethers rac-80 in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Nach 90 min. bei -60 bis

-70°C versetzte man mit 1.0 ml (16 mMol) Methyljodid und ließ langsam auf 0°C kommen. An weitere 20 min. Rühren bei dieser Temperatur schloß sich die Aufarbeitung durch Zugabe von 30 ml einer wäßrigen, gesättigten Ammoniumchloridlösung an. Zweimaliges Extrahieren mit Ether, Trocknen über Magnesiumsulfat und Abziehen des Ethers i. Vak. lieferte 1.15 g Rohprodukt, das an 100 g Kieselgel aufgetrennt wurde. Mit techn. Hexan/Ether = 40+1 eluierte man nacheinander 277 mg des einen und 566 mg des anderen 14-Methylisomeren rac-81 und rac-82. Die Gesamtausbeute an analysenreinem Alkylierungsprodukt belief sich somit auf 843 mg (72.5 %). -

rac-81: Schmp. 69 - 71°C (Pentan). - analytische HPLC: Isooktan/Ether = 10+0.5, μ-Porasil, 254 nm, Refraktometer. - DC: R_f = 0.22 (techn. Hexan/Ether = 25+1). - IR (KBr): 3020 (w, olefin. C-H), 2965, 2925 und 2855 (s, ges. C-H), 1690 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1630 (s, C=C), 1257 (s, $Si(CH_3)_2$), 1094 (s, Si-O-C), 997 (m, -HC=CH- trans), 833 und 772 cm^{-1} (s, Si-C). - UV (Methanol): λ_{max} (ε) = 232 nm (10520). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.02, 0.06 und 0.07 (dreimal s, 12 H, zweimal $Si(CH_3)_2$), 0.90 und 0.94 (zweimal s, 18 H, zweimal $SiC(CH_3)_3$), 1.04 - 1.72 (m dabei d bei 1.12 - 1.15, $J_{CH_3/14}$ = 6.9 Hz, 20 H, 5-H, 14-CH_3 und 6-H bis 13-H), 2.57 - 2.66 (ddq J_{14/CH_3} = 6.9 Hz, $J_{14/13}$ = 4.3 Hz, $J_{14/13'}$ = 2.7 Hz, 1 H, 14-H), 3.48 - 3.55 (dd, $J_{15'/15}$ = 10.2 Hz, $J_{15'/5}$ = 7.1 Hz, 1 H, 15'-H), 3.61 - 3.68 (dd, $J_{15/15'}$ = 10.2 Hz, $J_{15/5}$ = 4.5 Hz, 1 H, 15-H), 4.51 - 4.57 (ψdt, $J_{4/3}$ = $J_{4/5}$ = 4.5 Hz, $J_{4/2}$ = 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 6.60 - 6.68 (dd, $J_{2/3}$ = 15.4 Hz, $J_{2/4}$ = 1.7 Hz, 1 H, 2-H),

6.99 - 7.07 (dd, $J_{3/2}$ = 15.4 Hz, $J_{3/4}$ = 4.5 Hz, 1 H, 3-H). Zusätzliche Einstrahlung in das Signal bei 2.57 - 2.66 führte zu einem Singulett bei 1.12 - 1.15 und zu einer Veränderung im Multiplett bei 1.04 - 1.72. -

$C_{28}H_{56}O_3Si_2$ (496.93) ber. C 67.68 H 11.36 Si 11.30
gef. C 67.56 H 11.13 Si 11.15

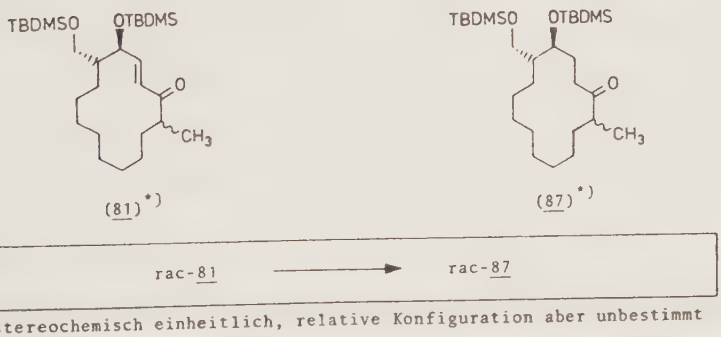
rac-82: Sdp. 180 - 185°C/0.05 Torr (leichte Zers.). - analytische HPLC: Isooktan/Ether = 10+0.5, µ-Porasil, 254 nm, Refraktometer. - DC: R_f = 0.28 (techn. Hexan/Ether = 25+1). - IR (Film): 2950, 2920 und 2855 (s, ges. C-H), 1693 und 1673 (m, C=O α,β -unges. Keton), 1632 (m, C=C), 1256 (s, $Si(CH_3)_2$), 985 (m, -HC=CH- trans), 833 und 773 cm^{-1} (s, Si-C). - UV (Methanol): λ_{max} (ε) = 229 nm (10100). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.01, 0.05 und 0.07 (dreimal s, 12 H, zweimal $Si(CH_3)_2$), 0.90 und 0.91 (zweimal s, 18 H, zweimal $SiC(CH_3)_3$), 1.07 - 1.76 (m dabei d bei 1.07 - 1.11, $J_{CH_3/14}$ = 6.8 Hz, 20 H, 5-H, 14-CH_3 und 6-H bis 13-H), 2.87 - 3.00 (dq, J_{14/CH_3} = 6.8 Hz, $J_{14/13}$ = 12.0 Hz, 1 H, 14-H), 3.50 - 3.57 (dd, $J_{15'/15}$ = 10.1 Hz, $J_{15'/5}$ = 5.9 Hz, 1 H, 15'-H), 3.68 - 3.74 (dd, $J_{15/15'}$ = 10.1 Hz, $J_{15/5}$ = 4.3 Hz, 1 H, 15-H), 4.37 - 4.43 (ψdt, $J_{4/3}$ = $J_{4/5}$ = 6.0 Hz, $J_{4/2}$ = 1.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.36 - 6.43 (dd, $J_{2/3}$ = 15.8 Hz, $J_{2/4}$ = 1.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.78 - 6.87 (dd, $J_{3/2}$ = 15.8 Hz, $J_{3/4}$ = 6.0 Hz, 1 H, 3-H).

$C_{28}H_{56}O_3Si_2$ (496.93) ber. C 67.68 H 11.36 Si 11.30
gef. C 67.72 H 11.50 Si 11.15

5.4.2.3.2. NOE-Messungen von rac-80, rac-81 und rac-82

Zur Messung der intramolekularen Kern-Overhauser-Effekte löste man 9 mg rac-80, 8 mg rac-81 und 8 mg rac-82 in jeweils ca. 0.7 ml Deuterochloroform (Deuteriumgehalt 99.8 %, ohne Zusatz von TMS) und entgaste alle Proben viermal bei 10^{-5} bar. Die Overhauser-Effekte wurden durch NOE-Differenz-Spektroskopie am 270 MHz-Spektrometer gemessen. Die Ergebnisse von rac-80 sind in Tab. 2 , die von rac-81 in Tab. 3 und die von rac-82 in Tab. 4 zusammengefaßt.

5.4.2.4. Darstellung von 4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-(tert.-butyldimethylsiloxy)methyl-14ξ-methyl-cyclotetradecan-1-on (rac-87)



*) stereochemisch einheitlich, relative Konfiguration aber unbestimmt

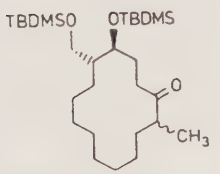
1.14 g (2.3 mMol) des α,β-ungesättigten Ketons rac-81 löste man in 45 ml Essigester (über neutrales Aluminiumoxid Akt.-Stufe Super I/Woelm filtriert) und versetzte mit 146 mg 10 proz. Palladium auf Aktivkohle und schüttelte das Gemisch unter Normaldruck in einer Wasserstoffatmosphäre. Nach 14 h war lt. DC

(techn. Hexan/Ether = 20+1) vollständig umgesetzt. Man filtrierte vom Katalysator ab, wusch gründlich mit Essigester aus und dampfte i. Vak. ein. Säulenchromatographische Reinigung an 70 g Kieselgel mit techn. Hexan/Ether = 40+1 lieferte 1008 mg (88.1 %) des analysenreinen gesättigten Ketons rac-87. Sdp. 150 - 155°C/0.1 Torr. - GC: 240°C. - DC: R_f = 0.32 (techn. Hexan/Ether = 20+1). - IR (Film): 2925 und 2855 (s, ges. C-H), 1707 (s, C=O ges. Keton), 1251 (s, $Si(CH_3)_2$), 1070 (s, Si-O-C), 830 und 771 cm^{-1} (s, Si-C). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.02, 0.05 und 0.06 (dreimal s, 12 H, zweimal $Si(CH_3)_2$), 0.86 und 0.87 (zweimal s, 18 H, zweimal $SiC(CH_3)_3$), 1.05 - 1.89 (m dabei d bei 1.08 - 1.11, $J_{CH_3/14}$ = 6.9 Hz, 22 H, 3-H, 14-CH_3 und 5-H bis 13-H), 2.31 - 2.51 (m, 2 H, 2'-H und 14-H), 2.54 - 2.68 (dt, $J_{2/2'}$ = 18.0 Hz, $J_{2/3}$ = 8.1 Hz, $J_{2/3'}$ = 7.7 Hz, 1 H, 2-H), 3.58 - 3.69 (zweimal dd als 7-Liniensignal, $J_{15/15'}$ = 9.7 Hz, $J_{15/5}$ = 3.8 Hz, $J_{15'/15}$ = 9.7 Hz, $J_{15'/5}$ = 4.3 Hz, 2 H, 15-H und 15'-H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H, 4-H). -

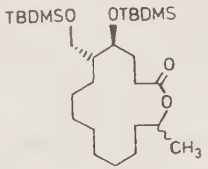
$C_{28}H_{58}O_3Si_2$ (498.94) ber. C 67.40 H 11.72 Si 11.26
gef. C 67.37 H 11.50 Si 11.15

Anmerkung: Das Keton rac-87 färbt auf der DC-Platte erst nach längerem Einwirken von Jod (je nach aufgetragener Menge erst über Nacht) sichtbar an.

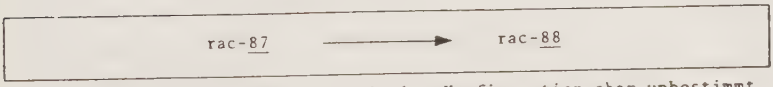
5.4.2.5. Darstellung von 5t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-6r-(tert.-butyldimethylsiloxy)methyl-15ξ-methyl-oxa-cyclopentadecan-2-on (rac-88)



(87)*)



(88)*)



*) stereochemisch einheitlich, relative Konfiguration aber unbestimmt

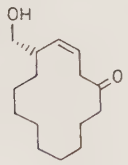
Man erhitzte 892 mg (1.79 mMol) des gesättigten Ketons rac-87 mit 2.54 g (18.0 mMol) kristallwasserfreiem Dinatriumhydrogenphosphat und 1.1 g (6.3 mMol) 85 proz. meta-Chloroperoxybenzoesäure in 15 ml absolutem Methylenchlorid unter Rückfluß. Der Fortgang der Reaktion wurde gaschromatographisch (250°C) verfolgt. Nach 7.3 h konnte nur noch ein kleiner Peak mit der Retentionszeit des Eduktes festgestellt werden. Trotz positivem Kaliumjodid/Stärke-Papier Test verkleinerte sich der Peak bei weiterem Erhitzen nicht. Nach 9.3 h gab man die erkaltete Mischung zu 100 ml Wasser und extrahierte zweimal mit je 80 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen wusch man zweimal mit einer gesättigten Natriumthiosulfat-, zweimal mit einer gesättigten Natriumbisulfit-, zweimal mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat- sowie einmal mit einer gesättigten Natriumchloridlösung. Man erhielt einen negativen Kaliumjodid/Stärke-Papier Test, trocknete über Magnesiumsulfat und zog das

Lösungsmittel i. Vak. ab. Das Rohprodukt wurde mit präp.HPLC (Petrolether/Ether = 10+0.1, 2 Kartuschen PrepPAK Silica/Waters, 0.1 l/min) gereinigt. Nach abschließender Kugelrohrdestillation (Badtemp. 152 - 157°C/0.15 Torr) verblieben 553 mg (60.1 %) des Laktons rac-88 als zähes, farbloses Öl. - analytische HPLC: Isooktan/Ether = 10+0.15, µ-Porasil, 254 nm, Refraktometer. - DC: R_f = 0.55 (techn. Hexan/Ether = 25+1). - GC: 250°C. - IR (Film): 2950, 2925 und 2855 (s, ges. C-H), 1733 (s, C=O ges. Lakton), 1258 (s, $Si(CH_3)_2$), 1081 (s, Si-O-C), 835 und 764 cm^{-1} (s, Si-C). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.02, 0.04 und 0.11 (dreimal s, 12 H, zweimal $Si(CH_3)_2$), 0.86 und 0.88 (zweimal s, 18 H, $SiC(CH_3)_3$), 1.02 - 2.03 (m dabei d bei 1.16 - 1.18, $J_{CH_3/15}$ = 6.2 Hz, 22 H, 4-H, 6-H bis 14-H und 15-CH_3), 2.25 - 2.48 (m, 2 H, 3-H), 3.32 - 3.41 (dd, $J_{16'/16}$ = 10.0 Hz, $J_{16'/6}$ = 5.8 Hz, 1 H, 16'-H), 3.71 - 3.82 (überlagertes m und dd, $J_{16/16'}$ = 10.0 Hz, $J_{16/6}$ = 5.7 Hz, 2 H, 5-H (m) und 16-H (dd)), 4.93 - 5.07 (ddq als 6-Liniensignal, J_{15/CH_3} = $J_{15/14}$ = $J_{15/14'}$ = 6.2 Hz, 1 H, 15-H). Durch zusätzliches Einstrahlen in die Linien bei 4.93 - 5.07 registrierte man bei 1.45 - 1.60 eine deutliche Vereinfachung und bei 1.16 - 1.18 ein Singulett. Einstrahlen bei 3.32 - 3.41 lieferte bei 3.71 - 3.82 ein Dublett mit überlagertem Multiplett sowie eine Veränderung bei 1.45 - 1.60 und Entkopplung bei 1.16 - 1.18 vereinfachte das Signal bei 1.45 - 1.60 und erzeugte bei 4.93 - 5.07 ein Triplett. -

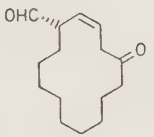
$C_{28}H_{58}O_4Si_2$ (514.94) ber. C 65.31 H 11.35 Si 10.91
gef. C 65.37 H 11.06 Si 10.90

5.4.3. Das Lakton rac-96 mit modifizierter C-5-Seitenkette

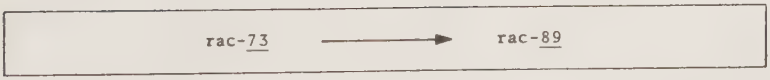
5.4.3.1. Darstellung von (3Z)-Formyl-cyclotetradec-3-en-1-on (rac-89)



(73)



(89)



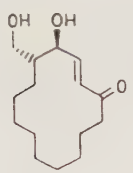
In 150 ml absolutem Methylenchlorid löste man unter einer Argonatmosphäre 12.4 g (48.0 mMol) Collins-Reagenz (CrO_3 2 Pyr.) [93]. Unter Kühlung auf 10°C spritzte man durch ein Septum 1.6 g (6.7 mMol) des Alkohols rac-73 gelöst in 10 ml absolutem Methylenchlorid. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemp. war dünnschichtchromatographisch (Petrolether/Essigester = 1+1) kein Edukt mehr nachweisbar. Man dekantierte von festen Chromrückständen, wusch zweimal mit Ether nach und zog die vereinigten organischen Phasen einmal mit 300 ml 5 proz. Natriumhydroxidlösung, einmal mit 250 ml 0.5N Salzsäure, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- sowie einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung aus. Trocknung über Magnesiumsulfat, Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. lieferte eine gelblich-weiße, DC-einheitliche Festsubstanz. Man nahm in wenig Ether auf, fügte das doppelte Volumen Pentan

hinzu und ließ im Tiefkühlschrank (-25°C) auskristallisieren. Auf diese Weise gewann man 1.04 g (65.6 %) weiße Nadeln, die bei 70 - 72°C schmolzen. - DC: R_f = 0.76 (Petrolether/Essigester = 1+1), R_f = 0.30 (Petrolether/Ether = 4+1). - IR (KBr): 3020 (w, olefin. C-H), 2925 und 2855 (s, ges. C-H), 2715 (w, Aldehyd-C-H), 1717 (s, C=O ges. Aldehyd), 1703 (s, C=O ges. Keton), 746 cm^{-1} (m, -HC=CH- cis). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 1.05 - 1.90 (m, 16 H, 6-H bis 13-H), 2.32 - 2.44 (ddd, $J_{14'/14}$ = 15.5 Hz, $J_{14'/13'}$ = 4.4 Hz, $J_{14'/13}$ = 7.9 Hz, 1 H, 14'-H), 2.51 - 2.67 (ddd, $J_{14/14'}$ = 15.5 Hz, $J_{14/13}$ = 8.8 Hz, $J_{14/13'}$ = 4.2 Hz, 1 H, 14-H), 2.94 - 3.07 (ddd, $J_{2'/2}$ = 17.8 Hz, $J_{2'/3}$ = 4.5 Hz, $J_{2'/4}$ = 2.0 Hz, 1 H, 2'-H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H, 5-H), 3.52 - 3.66 (dd, $J_{2/2'}$ = 17.8 Hz, $J_{2/3}$ = 11.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.37 - 5.48 (ψdt, $J_{4/3}$ = 11.0 Hz, $J_{4/5}$ = 10.7 Hz, $J_{4/2'}$ = 2.0 Hz, 1 H, 4-H), 5.95 - 6.08 (dt, $J_{3/2}$ = 11.0 Hz, $J_{3/2'}$ = 4.5 Hz, $J_{3/4}$ = 11.0 Hz, 1 H, 3-H), 9.51 - 9.53 (d, $J_{CHO/5}$ = 2.3 Hz, 1 H, CHO). Zusätzliches Einstrahlen in das Signal bei 5.37 - 5.48 rief bei 5.95 - 6.08 und 2.94 - 3.07 jeweils ein Doppel-Dublett, bei 3.52 - 3.66 nur eine Linienverschärfung und bei 3.35 - 3.46 eine Vereinfachung des Signals hervor. -

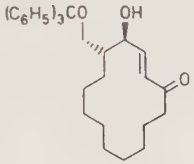
$C_{15}H_{24}O_2$ (236.36) ber. C 76.23 H 10.24

gef. C 76.39 H 10.06

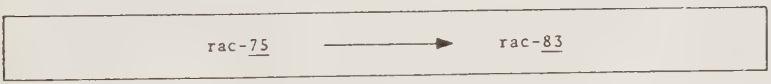
5.4.3.2. Darstellung von (2E)-4t-Hydroxy-5r-(triphenylmethoxy)methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-83)



(75)



(83)

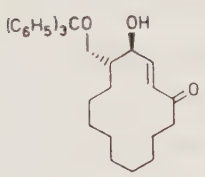


650 mg (2.6 mMol) des Diols rac-75 legte man unter Argon in 35 ml wasserfreiem Methylenchlorid vor. Nacheinander fügte man 0.54 ml (3.8 mMol) Triethylamin, 12 mg (0.1 mMol) 4-Dimethylaminopyridin und 855 mg (3.1 mMol) Triphenylmethylchlorid hinzu. Nach 20 h Rühren bei Raumtemp. konnte man dünnschichtchromatographisch (techn. Hexan/Essigester = 5+2) kein Edukt mehr nachweisen. Man verteilte zwischen 50 ml Ether und 50 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung, zog die organische Phase ein weiteres Mal mit Ammoniumchlorid- und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung aus, trocknete über Magnesiumsulfat und zog das Lösungsmittel i. Vak. ab. An 80 g Kieselgel separierte man durch Eluieren mit techn. Hexan/Essigester = 4+1 1.20 g (94.5 %) einer weißen Festsubstanz. - Schmp. 140 - 142°C (Essigester/techn. Hexan). - DC: R_f = 0.27 (techn. Hexan/Essigester = 5+2), R_f = 0.16 (techn. Hexan/Essigester = 4+1). - IR (KBr): 3430 (s, OH), 3085, 3060 und 3025 (w, aromat. und olefin. C-H), 2925 und 2855 (s, ges. C-H), 1661 (s, C=O α,β-unges. Ke-

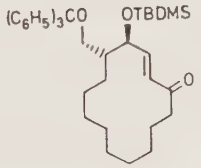
ton), 1600 (w, aromat C=C), 969 (m, -HC=CH- trans), 741 und 701 cm^{-1} (m bzw. s, C-H monosubst. Aromat). - UV (Methanol): Schulter bei λ (ε) = 221 nm (21900); UV (2,2,2-Trifluorethanol): Schulter bei λ (ε) = 220 nm (23750). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.97 - 1.38 (m, 14 H, 6-H bis 12-H), 1.60 - 1.88 (m, 3 H, 5-H und 13-H), 2.39 - 2.52 (dt, $J_{14'/14}$ = 13.2 Hz, $J_{14'/13'}$ = 6.4 Hz, $J_{14'/13}$ = 7.1 Hz, 1 H, 14'-H), 2.64 - 2.76 (dt, $J_{14/14'}$ = 13.2 Hz, $J_{14/13}$ = 6.7 Hz, $J_{14/13'}$ = 6.2 Hz, 1 H, 14-H), 3.13 - 3.22 (dd, $J_{15'/15}$ = 9.6 Hz, $J_{15'/5}$ = 8.0 Hz, 1 H, 15'-H), 3.47 - 3.54 (dd, $J_{15/15'}$ = 9.6 Hz, $J_{15/5}$ = 3.3 Hz, 1 H, 15-H), 3.79 - 3.82 (d, $J_{OH/4}$ = 1.9 Hz, 1 H, 4-OH D_2O-austauschbar), 4.13 - 4.22 (breites t (schärfere Linien nach D_2O-Austausch), $J_{4/3}$ = 6.8 Hz, $J_{4/5}$ = 8.0 Hz (aus dem D_2O-ausgetauschten Spektrum), 1 H, 4-H), 6.23 - 6.32 (dd, $J_{2/3}$ = 16.1 Hz, $J_{2/4}$ = 0.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.69 - 6.81 (dd, $J_{3/2}$ = 16.1 Hz, $J_{3/4}$ = 6.8 Hz, 1 H, 3-H). - $C_{34}H_{40}O_3$ (496.69) ber. C 82.22 H 8.12
gef. C 82.09 H 8.04

Anmerkung: Beim Stehen des Rohproduktes über Nacht kam es in einem Fall zur vollständigen Zersetzung des Produktes. Am nächsten Morgen war keine Spur rac-83 mehr nachzuweisen! Deshalb wurde das Rohprodukt stets sofort chromatographiert; dann ist die Verbindung stabil.

5.4.3.3. Darstellung von (2E)-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-(triphenylmethoxy)methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-84)



(83)



(84)

rac-83 ⟶ rac-84

In einer Argonatmosphäre löste man nacheinander 4.15 g (27.5 mMol) tert.-Butyldimethylsilylchlorid, 5.8 ml (41.6 mMol) Triethylamin und 130 mg (1.1 mMol) 4-Dimethylaminopyridin in 10 ml absolutem Dimethylformamid. Anschließend gab man 6.84 g (13.8 mMol) des Tritylethers rac-83 gelöst in 40 ml absolutem Dimethylformamid zu. Laut Reaktionskontrolle mittels DC (techn. Hexan/Essigester = 4+1) war nach 20 h Rühren bei Raumtemp. das Edukt vollständig abreagiert. Man verteilte die Reaktionsmischung zwischen 0.5N Salzsäure und Ether, etherte die wäßrige Phase ein weiteres Mal aus und wusch die vereinigten organischen Auszüge nacheinander je einmal mit 0.5N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung. Nach der Trocknung über Magnesiumsulfat dampfte man i. Vak. ein und chromatographierte über 800 g Kieselgel. Das mit techn. Hexan/Ether = 15+1 eluierte farblose Öl trocknete man bei 55°C im Ölpumpenvakuum (0.01 Torr) und erhielt nach Errei-

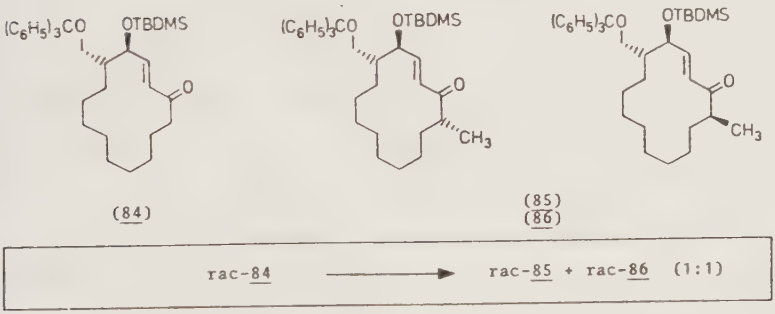
chen der Gewichtskonstanz 8.40 g (99.8 %) eines bei Raumtemp. glasartig erstarrenden, nicht destillierbaren Öls. - DC: R_f = 0.19 (techn. Hexan/Ether = 10+1), R_f = 0.55 (techn. Hexan/Essigester = 4+1). - IR (Film): 3085, 3060 und 3020 (m, aromat. und olefin. C-H), 2920 und 2850 (s, ges. C-H), 1692 und 1671 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1630 (s, C=C), 1600 (m, aromat C=C), 1449 (s, $-CH_2-$), 1249 (s, $Si(CH_3)_2$), 1062 (s, Si-O-C), 983 (s, -HC=CH-trans), 833 und 772 (s, Si-C), 741 und 700 cm^{-1} (s, C-H monosubstituierter Aromat). - UV (n-Hexan): Schulter bei λ (ε) = 220 nm (22.580). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.01 (s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.87 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 1.07 - 2.03 (m, 17 H, 5-H bis 13-H), 2.33 - 2.44 (ddd als 7-Liniensignal, $J_{14'/14}$ = 13.5 Hz, $J_{14'/13'}$ = 9.8 Hz, $J_{14'/13}$ = 5.1 Hz, 1 H, 14'-H), 2.53 - 2.64 (ddd, $J_{14/14'}$ = 13.5 Hz, $J_{14/13}$ = 7.1 Hz, $J_{14/13'}$ = 4.8 Hz, 1 H, 14-H), 3.09 - 3.15 (m, 2 H, 15-H und 15'-H), 4.46 - 4.53 (ψdt, $J_{4/5}$ = 5.3 Hz, $J_{4/3}$ = 5.0 Hz, $J_{4/2}$ = 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 6.33 - 6.42 (dd, $J_{2/3}$ = 15.6 Hz, $J_{2/4}$ = 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 6.61 - 6.71 (dd, $J_{3/2}$ = 15.6 Hz, $J_{3/4}$ = 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.20 - 7.46 (m, 15 H, CPh_3). -

$C_{40}H_{54}O_3Si$ (610.96) ber. C 78.64 H 8.91 Si 4.60
gef. C 78.94 H 9.02 Si 4.39

Anmerkung: Bis zu einer Temperatur von 240°C/0.04 Torr war die Substanz im Kugelrohr nicht destillierbar. Statt dessen machte sich etwa ab dieser Temperatur eine zunehmende Gelbfärbung des farblosen, klaren Öls bemerkbar.

5.4.3.4. Methylierung von rac-84

5.4.3.4.1. Darstellung von (2E)-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-(triphenylmethoxy)methyl-14c-methyl-cyclotetradec-2-en-1-on und (2E)-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-(triphenylmethoxy)methyl-14t-methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-85/rac-86)



In 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran bereitete man aus 1.90 ml (13.6 mMol) Diisopropylamin und 8.9 ml (12.4 mMol) einer n-Butyllithiumlösung in Hexan eine Lithiumdiisopropylamid-lösung (s. Abschnitt 5.4.2.1.). Bei einer Innentemperatur von -70 bis -85°C tropfte man eine Lösung aus 6.90 g (11.3 mMol) des Enons rac-84 gelöst in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran innerhalb von 75 min. zu. Anschießend rührte man 110 min. bei -80 bis -90°C, versetzte mit 5 ml (80.1 mMol) Methyljodid (bei -85°C) und ließ auf 0°C aufwärmen. Zur Aufarbeitung gab man das Reaktionsgemisch zu wäßriger, gesättigter Ammoniumchloridlösung und Ether. Nach einem weiteren Ausethern der wäßrigen Phase wusch man die vereinigten organischen Phasen mit einer gesät-

tigten Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte i. Vak. ein. Zur Entfernung polarer Anteile filtrierte über 100 g Kieselgel (techn. Hexan/Essigester = 10+1) und trennte das Gemisch mit Hilfe der präp. HPLC auf. In einer ersten Trennung (Isohexan/Essigester = 10+0.25, 2 Kartuschen PrepPAK Silica/Waters, dreimaliges Recycling, 0.1 l/min) gewann man 2.23 g (31.7 %) reines, kristallines rac-85 und 155 mg (2.2 %) des Eduktes rac-84 zurück. Aus der anschließenden Reinigung des unpolareren 14-Isomeren rac-86 (Isohexan/Ether = 10+0.5, 2 Kartuschen PrepPAK Silica/Waters, dreimaliges Recycling, 0.1 l/min) erhielt man 2.31 g (32.7 %) eines farblosen Öls. Insgesamt lieferte die Alkylierungsreaktion somit 4.55 g (64.5 %) der beiden diastereomeren 14-Methylisomeren. Alle Substanzen wurden vor der Ausbeutebestimmung erneut über Kieselgel filtriert (zunächst mit techn. Hexan, dann mit techn. Hexan/Essigester = 10+1), da hochsiedende Anteile aus dem verwendeten Isohexan nicht durch Trocknung zu entfernen waren. -

rac-86: Schmp. 82 - 85°C (techn. Hexan). - Sdp. unveränderte Destillation ist unmöglich. - analytische HPLC: Isooktan/Essigester = 10+0.25, Machery & Nagel Nucleosil 50-10, 254 nm, Refraktometer. - DC: R_f = 0.22 (techn. Hexan/Essigester = 30+1), R_f = 0.36 (techn. Hexan/Essigester = 15+1), R_f = 0.70 (techn. Hexan/Essigester = 5+1). - IR (KBr): 3080, 3060 und 3025 (m, aromat. und olefin. C-H), 2925 und 2850 (s, ges. C-H), 1691 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1632 (s, C=C), 1600 (w, aromat. C=C), 1449 (s, $-CH_2-$), 1259 (s, $Si(CH_3)_2$), 1075 (s, Si-O-C), 990 (m, -HC=CH- trans), 838 und 776 (s, Si-C), 743 und 702 cm^{-1} (s, C-H

monosubst. Aromat); IR (Film): 3080, 3055 und 3030 (m, aromat. und olefin. C-H), 2925 und 2850 (s, ges. C-H), 1693 und 1674 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1633 (s, C=C), 1600 (w, aromat. C=C), 1462 und 1450 (s, $-CH_2-$), 1257 (s, $Si(CH_3)_2$), 1062 (s, Si-O-C), 985 (s, -HC=CH- trans), 835 und 772 (s, Si-C), 741 und 702 cm^{-1} (s, monosubst. Aromat). - UV (n-Hexan): Schulter bei λ (ε) = 220 nm (24730). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.02 und 0.04 (zweimal s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.88 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 1.02 - 1.79 (m dabei d bei 1.07 - 1.09, $J_{CH_3/14}$ = 6.8 Hz, 19 H, 6-H bis 13-H und 14-CH_3), 1.92 - 2.06 (m, 1 H, 5-H), 2.76 - 2.89 (dq, $J_{14/13}$ = 11.5 Hz, J_{14/CH_3} = 6.8 Hz, 1 H, 14-H), 3.06 - 3.18 (zwei überlagerte dd, $J_{15'/15}$ = 9.2 Hz, $J_{15'/5}$ = 7.3 Hz, $J_{15/15'}$ = 9.2 Hz, $J_{15/5}$ = 6.1 Hz, 2 H, 15'-H und 15-H), 4.48 - 4.57 (dt, $J_{4/3}$ = 5.1 Hz, $J_{4/5}$ = 5.4 Hz, $J_{4/2}$ = 1.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.39 - 6.49 (dd, $J_{2/3}$ = 15.5 Hz, $J_{2/4}$ = 1.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.62 - 6.73 (dd, $J_{3/2}$ = 15.5 Hz, $J_{3/4}$ = 5.1 Hz, 1 H, 3-H), 7.19 - 7.48 (m, 15 H, CPh_3). -

$C_{41}H_{56}O_3Si$ (624.98) ber. C 78.79 H 9.03 Si 4.49
gef. C 78.92 H 8.88 Si 4.35

rac-85: Schmp. 122 - 124°C (techn. Hexan). - analytische HPLC: Isooktan/Essigester = 10+0.25 und Isooktan/Ether = 10+0.5, Machery & Nagel Nucleosil 50-10, 254 nm, Refraktometer. - DC: R_f = 0.19 (techn. Hexan/Essigester = 30+1), R_f = 0.65 (techn. Hexan/Essigester = 5+1). - IR (KBr): 3085, 3060 und 3020 (m, aromat. und olefin. C-H), 2925 und 2850 (s, ges. C-H), 1689 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1630 (s, C=C), 1599 (w, aromat. C=C), 1463

und 1451 (s, $-CH_2-$), 1261 (s, $Si(CH_3)_2$), 1074 (s, Si-O-C), 982 (m, -HC=CH- trans), 836 und 778 (s, Si-C), 742 und 703 cm^{-1} (s, monosubst. Aromat). - UV (n-Hexan): Schulter bei λ (ε) = 220 nm (20980). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.04 und 0.07 (zweimal s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.92 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 1.00 - 1.77 (m dabei d bei 1.11 - 1.13, $J_{CH_3/14}$ = 6.7 Hz, 19 H, 6-H bis 13-H und 14-CH_3), 1.98 - 2.10 (m, 1 H, 5-H), 2.50 - 2.63 (ddq, J_{14/CH_3} = 6.7 Hz, $J_{14/13}$ = 10.1 Hz, $J_{14/13'}$ = 3.9 Hz, 1 H, 14-H), 3.03 - 3.16 (zwei überlagerte dd, $J_{15'/15}$ = 9.4 Hz, $J_{15'/5}$ = 6.5 Hz, $J_{15/15'}$ = 9.4 Hz, $J_{15/5}$ = 9.5 Hz, 2 H, 15'-H und 15-H), 4.62 - 4.69 (m, 1 H, 4-H), 6.57 - 6.66 (dd, $J_{2/3}$ = 15.3 Hz, $J_{2/4}$ = 1.7 Hz, 1 H, 2-H), 6.75 - 6.84 (dd, $J_{3/2}$ = 15.3 Hz, $J_{3/4}$ = 3.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.20 - 7.49 (m, 15 H, CPh_3). Zusätzliches Einstrahlen in das Signal bei 1.98 - 2.10 vereinfachte die Signale bei 3.03 - 3.16 zu zwei Dubletts und das Signal bei 4.62 - 4.69 zu einem breiten Pseudo-Singulett. -

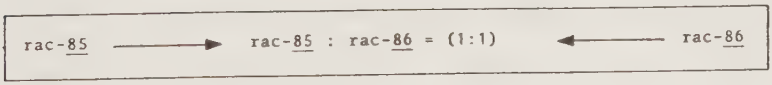
$C_{41}H_{56}O_3Si$ (624.98) ber. C 78.79 H 9.03 Si 4.49
gef. C 79.03 H 9.20 Si 4.35

Anmerkungen: - Messungen am analytischen HPLC bestätigen ein reproduzierbares Verhältnis von 1:1 (±0.1) für die beiden 14-Methylisomeren.

- Säulenchromatographische Trennung: techn. Hexan/Essigester = 70+1. Man erhält damit ca. 50 % der Isomeren in reiner Form, ca. 50 % als Gemisch mit wechselnder Zusammensetzung (gesamt ca. 1:1).

- Während das Isomere rac-85 recht bereitwillig kristallisiert, beginnt das zweite, rac-86, erst nach längerer Lagerung im Kühlschrank zögernd mit der Kristallisation. Meist jedoch blieb rac-86 ölig!

5.4.3.4.2. Equilibrierung von rac-85 und rac-86



Zu 19 mg (0.03 mMol) rac-85 in 0.5 ml absolutem Ether und 0,5 ml absolutem tert.-Butanol gab man 0,25 ml einer 0.1M Natrium-tert.-butanolat-lösung in tert.-Butanol. Man setzte unter Argon und rührte 3 h bei Raumtemp. Anschließend gab man zu 1N Salzsäure, wusch die organische Phase erneut mit 1N Salzsäure, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung, zog das Lösungsmittel i. Vak. ab und untersuchte das verbliebene Gemisch am analytischen HPLC (Isohexan/Ether = 10+0.5, Machery & Nagel Nucleosil 50-10, 254 nm, Refraktometer). Das Chromatogramm zeigte die beiden Isomeren in einem Verhältnis von rac-85:rac-86 = 49:51.

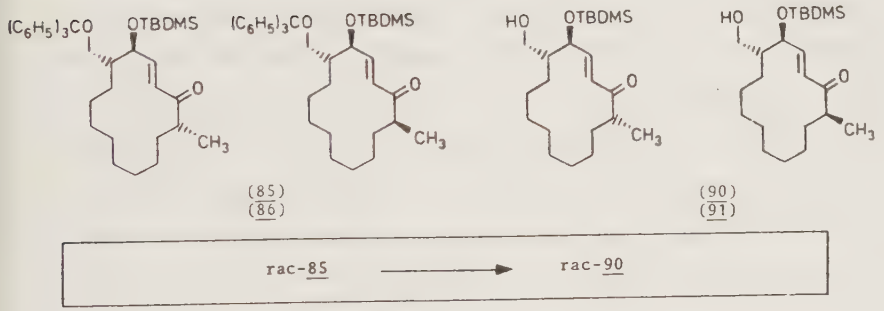
Zu 24 mg (0.04 mMol) rac-86 in 0.5 ml absolutem Ether und 0.5 ml absolutem tert.-Butanol gab man wie oben 0.25 ml einer 0.1M Natrium-tert.-butanolat-lösung und rührte 3 h unter Argon. Bei gleicher Aufarbeitung und identischen Messbedingungen fand

man auch hier die beiden Isomeren in einem Verhältnis von rac-85:rac-86 = 49:51.
Zusammenfassend läßt sich somit feststellen, daß beide reinen Isomeren in ein 1:1-Gemisch beider Isomerer überführt werden konnte, wobei keine Nebenprodukte nachgewiesen wurden.

5.4.3.4.3. NOE-Messungen von rac-85 und rac-86

Zur Messung der intramolekularen Kern-Overhauser-Effekte löste man jeweils 10 mg rac-85 bzw. rac-86 in etwa 0.7 ml Deuterochloroform (Deuteriumgehalt 99.8 %, ohne Zusatz von TMS) und entgaste die Proben jeweils viermal bei 10^{-5} bar. Die Effekte wurden durch NOE-Differenz-Spektroskopie am 270 MHz-Spektrometer gemessen.
Die Ergebnisse von rac-85 stellt Tab. 5 , die von rac-86 die Tab. 6 dar.

5.4.3.5. Separate Darstellung von (2E)-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-hydroxymethyl-14c-methyl-cyclotetradec-2-en-1-on und (2E)-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-5r-hydroxymethyl-14t-methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-90/rac-91)



In 30 ml absolutem Nitromethan und 0.5 ml Wasser legte man 2.9 g (12.9 mMol) trockenes Zinkbromid vor. Anschließend fügte man eine Lösung aus 675 mg (1.08 mMol) des Tritylethers rac-85 in 15 ml absolutem Methylenchlorid hinzu und rührte die intensiv gelbe Lösung unter Argon bei Raumtemp. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch (techn. Hexan/Essigester = 5+1) verfolgt. Nach 45 min. gab man zu 30 ml Methylenchlorid und extrahierte nacheinander je einmal mit 1N Ammoniumacetat-, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte zunächst im Wasserstrahl-, später im Ölpumpenvakuum ein. Die weitere Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie [105]. An 80 g Kieselgel (230-400 mesh ASTM Merck Nr. 9385, Säulenquer-

schnitt 35 mm, Fließgeschwindigkeit ca. 5 cm/min) trennte man mit techn. Hexan/Essigester = 5+1 345 mg (83.5 %) ölpumpengetrockneten, reinen Alkohol rac-90 ab. Zur Ermittlung der charakteristischen Daten kristallisierte man eine kleine Probe aus Pentan um. - Schmp. 63 - 65°C (Pentan). - DC: R_f = 0.26 (techn. Hexan/Essigester = 5+1). - IR (KBr): 3520 (s, OH), 2960, 2925 und 2855 (s, ges. C-H), 1683 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1624 (s, C=C), 1261 (s, $Si(CH_3)_2$), 1097 (s, Si-O-C), 988 (m, -HC=CH- trans), 835 und 773 cm^{-1} (s, Si-C). - UV (Methanol): λ_{max} (ε) = 232 nm (9900). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.04 und 0.10 (zweimal s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.92 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.95 - 1.74 (m dabei d bei 1.11 - 1.14, $J_{CH_3/14}$ = 6.8 Hz, 20 H, 5-H bis 13-H und 14-CH_3), 2.50 (breites s, 1 H, 15-OH D_2O-austauschbar), 2.63 - 2.75 (dq als 6-Liniensignal, J_{14/CH_3} = 6.8 Hz, $J_{14/13}$ = 12.0 Hz, 1 H, 14-H), 3.58 - 3.67 (dd, $J_{15/15'}$ = 11.0 Hz, $J_{15/5}$ = 7.1 Hz, 1 H, 15-H), 3.67 - 3.76 (m (dd nach D_2O-Austausch), $J_{15'/15}$ = 11.0 Hz, $J_{15'/5}$ = 3.6 Hz, 1 H, 15'-H), 4.18 - 4.26 (dt, $J_{4/3}$ = 6.7 Hz, $J_{4/5}$ = 7.4 Hz, $J_{4/2}$ = 1.0 Hz, 1 H, 4-H), 6.41 - 6.48 (dd, $J_{2/3}$ = 15.7 Hz, $J_{2/4}$ = 1.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.82 - 6.91 (dd, $J_{3/2}$ = 15.7 Hz, $J_{3/4}$ = 6.7 Hz, 1 H, 3-H). -

$C_{22}H_{42}O_3Si$ (382.66) ber. C 69.05 H 11.06 Si 7.34

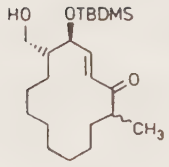
gef. C 69.01 H 10.81 Si 7.18

Unterwarf man 2.0 g (3.2 mMol) des zweiten 14-Isomeren rac-86 der gleichen Prozedur (mit 8.6 g (38.2 mMol) Zinkbromid in 70 ml absolutem Nitromethan und 1.5 ml Wasser, Zugabe von rac-86 in 30 ml absolutem Methylenchlorid), so isolierte man durch Chromatographie an 180 g Kieselgel mit techn. Hexan/Essigester = 10+1 1.01 g (82.5 %) des entsprechenden Alkohols rac-91. Eine kleine Probe konnte unzersetzt im Kugelrohr destilliert werden (Badtemp. 152 - 155°C/0.03 Torr). - DC: R_f = 0.35 (techn. Hexan/Essigester = 5+1). - IR (Film): 3470 (breit, OH), 2925 und 2855 (s, ges. C-H), 1690 und 1672 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1630 (s, C=C), 1461 (s, $-CH_2-$), 1257 (s, $Si(CH_3)_2$), 1068 (s, Si-O-C), 982 (m, -HC=CH- trans), 832 und 774 cm^{-1} (s, Si-C). - UV (Methanol): λ_{max} (ε) = 229 nm (9850). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.04 und 0.11 (zweimal s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.91 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.92 - 1.45 (m dabei d bei 1.09 - 1.11, $J_{CH_3/14}$ = 6.8 Hz, 16 H ges. Protonen und 14-CH_3), 1.50 - 1.77 (m, 4 H, ges. Protonen u.a. 5-H, 13-H und 13'-H), 2.60 (breites s, 1 H, 15-OH D_2O-austauschbar), 2.95 - 3.11 (ddq, J_{14/CH_3} = 6.8 Hz, $J_{14/13}$ = 5.0 Hz, $J_{14/13'}$ = 1.8 Hz, 1 H, 14-H), 3.60 - 3.80 (m (zweimal dd nach D_2O-Austausch), $J_{15/15'}$ = 11.2 Hz, $J_{15/5}$ = 7.2 Hz, $J_{15'/15}$ = 11.2 Hz, $J_{15'/5}$ = 3.6 Hz, 2 H, 15-H und 15'-H), 4.09 - 4.19 (ψt, $J_{4/3}$ = 7.8 Hz, $J_{4/5}$ = 8.2 Hz, 1 H, 4-H), 6.19 - 6.26 (dd, $J_{2/3}$ = 16.1 Hz, $J_{2/4}$ = 0.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.65 - 6.76 (dd,

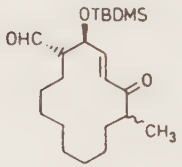
$J_{3/2}$ = 16.1 Hz, $J_{3/4}$ = 7.8 Hz, 1 H, 3-H). Zusätzliches Einstrahlen bei 4.09 - 4.19 vereinfachte bei 6.19 - 6.29 und 6.65 - 6.76 zu je einem Dublett und veränderte außerdem die Signale bei 1.50 - 1.77. Entkopplung des Signals bei 2.95 - 3.11 führte zu starken Vereinfachungen bei 1.50 - 1.77. -

$C_{22}H_{42}O_3Si$ (382.66) ber. C 69.05 H 11.06 Si 7.34
gef. C 69.04 H 10.86 Si 7.18

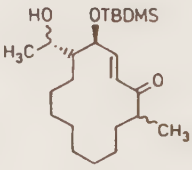
5.4.3.6. Darstellung von (2E)-5r-Acetyl-4t-(tert.-butyldimethylsiloxy)-14ξ-methyl-cyclotetradec-2-en-1-on (rac-94)



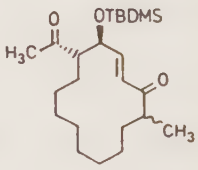
(90)



(92)



(93)



(94)

5.4.3.6.1. Darstellung von Methyl-titan-triisopropoxid [94a,c]

Unter Argon legte man 20 ml absoluten Ether vor, kühlte auf -10°C ab und spritzte durch ein Septum nacheinander 9 ml (30 mMol) Titantetraisopropoxid und 1.1 ml (10 mMol) Titantetra-

chlorid. Man ließ auf Raumtemp. kommen und rührte insgesamt 20 min. nach. Die klare, farblose Lösung kühlte man nun auf -54°C ab und tropfte innerhalb von 30 min. 30 ml (42 mMol) einer etherischen Methyllithium-lösung so zu, daß die Innentemperatur zwischen -36 und -40°C lag. Nach 2 h bei -40 bis -60°C zog man das Lösungsmittel im sanften Vakuum ab und destillierte bei 36 - 38°C/0.03 Torr (Badtemp. bis 55°C) 8.62 g (89.1 %) einer leuchtend gelben Flüssigkeit ab. - Lit.[94c]: 35 - 40°C/0.018 Torr; Lit.[94a]: 50°C/0.01 Torr. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 60 MHz): δ = 0.6 (s, 3 H, Ti-CH_3), 1.3 - 1.5 (d, J = 6.4 Hz, 18 H, CH_3-C-CH_3), 4.4 -4.9 (Septett, J = 6.4 Hz, 3 H, O-CH).

5.4.3.6.2. Oxidation des Alkohols rac-90 zum Aldehyd rac-92

Im trockenen Kolben legte man unter einer Argonatmosphäre 100 ml absolutes Methylenchlorid und 1.7 ml (21.0 mMol) trockenes Pyridin vor, kühlte auf 2°C ab und versetzte in einer Portion mit 1.0 g (10.0 mMol) trockenem, pulverisiertem Chromtrioxid. Man ließ innerhalb von 1 h auf Raumtemp. aufwärmen und spritzte zu der dunkelroten Lösung 465 mg (1.22 mMol) des Alkohols rac-90 in 20 ml absolutem Methylenchlorid. Nach 30 min. bei Raumtemp. war lt. DC (techn. Hexan/Essigester = 5+1) das Edukt vollständig in ein quasi einheitliches Produkt (R_f = 0.58) überführt. Man dekantierte, wusch den teerartigen Rückstand dreimal mit

Ether aus und extrahierte die vereinigten organischen Phasen fünfmal mit 5 proz. Natriumhydroxidlösung, je einmal mit 1N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- sowie gesättigter Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. und Trocknung im Ölpumpenvakuum erhielt man ein farbloses Öl, das direkt in die nachfolgende Methylierungsstufe eingesetzt wurde. - IR (Film): 2925 und 2860 (s, ges. C-H), 2710 (w, Aldehyd-C-H), 1731 (s, C=O ges. Aldehyd), 1692 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1631 (m, C=C), 1463 (m, $-CH_2-$), 1258 (s, $Si(CH_3)_2$), 1069 (s, Si-O-C), 985 (m, -HC=CH- trans), 840 und 773 cm^{-1} (s, Si-C). -

---

Anmerkung: Nachdem das Rohprodukt einer solchen Oxidation im Kühlschrank fest geworden war, versuchte man den Aldehyd rac-92 zu isolieren. Die Kristallisation lieferte weiße Nadeln, die jedoch lt. IR und ^{1}H-NMR den Aldehyd rac-92 und die entsprechende Carbonsäure im Verhältnis von 1:1 enthielt. Das DC (techn. Hexan/Essigester = 5+1) zeigte nun neben dem Aldehyd einen deutlichen, 254 nm-aktiven Fleck bei R_f = 0.20.

5.4.3.6.3. Chemoselektive Methylierung des Aldehydes rac-92 mit Methyl-titan-triisopropoxid

Das oben gewonnenen Rohprodukt nahm man in 10 ml trockenem, techn. Hexan auf, setzte unter eine Argonatmosphäre und spritzte durch ein Septum bei Raumtemp. 6 ml (4.1 mMol) einer 0.68 molaren Methyl-titan-triisopropoxid-lösung in techn. Hexan zu. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemp. konnte dünnschichtchromatographisch (techn Hexan/Essigester = 5+1) das Edukt nur noch in Spuren registriert werden (R_f = 0.58). Dafür waren zwei fast vollständig getrennte, 254 nm-aktive Flecke (R_f = 0.33/0.37) sowie Spuren unpolarer Verunreinigungen zu beobachten. Nach insgesamt 1 h Reaktionszeit gab man 20 ml Ether und 50 ml 1N Salzsäure zu und rührte bis zwei klare, farblose Phasen entstanden waren. Waschen des organischen Auszuges je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung, Trocknung über Magnesiumsulfat sowie Eindampfen i. Vak. lieferten ein farbloses Rohprodukt. Zur Abtrennung geringer unpolarer Verunreinigungen (R_f >0.4) chromatographierte man über 45 g Kieselgel. Mit techn. Hexan/Essigester = 10+1 erhielt man 403 mg eines ölpumpengetrockneten, farblosen Öls, das 1t. DC nur aus den beiden erwünschten Verbindungen bestand. Längeres Stehen bei Raumtemp. führte zur Kristallisation des Produktgemisches. - IR (Film): 3450 (breit, OH), 2925 und 2860 (s, ges. C-H), 1689 und 1670 (s bzw. m, C=O α,β-unges. Keton),

1628 (s, C=C), 1462 (s, $-CH_2-$), 1258 (s, $Si(CH_3)_2$), 1079 (s, Si-O-C), 987 (m, -HC=CH- trans), 835 und 775 cm^{-1} (s, Si-C).

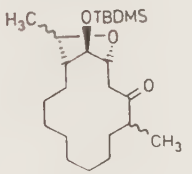
5.4.3.6.4. Oxidation der Alkohole rac-93 zum Methylketon rac-94

Analog zum oben beschriebenen Verfahren (s. Abschnitt 5.4.3.6.2.) bereitete man aus 80 ml absolutem Methylenchlorid, 1.7 ml (21.0 mMol) trockenem Pyridin und 1.0 g (10.0 mMol) Chromtrioxid eine Reagenzlösung, zu der die oben dargestellten Alkohole rac-93 in 10 ml absolutem Methylenchlorid gespritzt wurden. Nach 30 min. bei Raumtemp. konnte man mittels DC (techn. Hexan/Essigester = 5+1) nur einen Fleck (R_f = 0.60) mit geringfügiger unpolarer Verunreinigung feststellen und arbeitete somit wie bereits beschrieben (s. Abschnitt 5.4.3.6.2.) auf. Man erhielt ein schwach gelbes, öliges Rohprodukt, das an 40 g Kieselgel mit techn. Hexan/Essigester = 15+1 getrennt wurde. Man eluierte 373 mg (77.8 %, 92.0 % pro Stufe) des erwünschten Methylketons rac-94. - Schmp. 79 - 80°C (Pentan). - GC: 230°C. - DC: R_f = 0.60 (techn. Hexan/Essigester = 5+1), R_f = 0.35 (techn. Hexan/Essigester = 10+1). - IR (KBr): 2935 und 2860 (s, ges. C-H), 1720 (s, C=O ges. Keton), 1662 (s, C=O α,β-unges. Keton), 1625 (m, C=C), 1463 (s, $-CH_2-$), 1358 (s, CH_3-Def.), 1261 und 1252 (s, $Si(CH_3)_2$), 1102 (s, Si-O-C), 987 (m, -CH=CH- trans), 830 und

777 cm^{-1} (s, Si-C). - UV (n-Hexan); λ_{max} (ε) = 225.5 nm (11320). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = -0.04 und -0.03 (zweimal s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.83 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.99 - 1.63 (m dabei d bei 1.09 - 1.11, $J_{CH_3/14}$ = 6.8 Hz, 19 H, 6-H bis 13-H und 14-CH_3), 2.21 (s, 3 H, CH_3CO), 2.63 - 2.80 (überlagertes dq und dt, J_{14/CH_3} = 6.8 Hz, $J_{14/13}$ = 6.2 Hz, $J_{5/4}$ = 9.0 Hz, $J_{5/6'}$ = 3.1 Hz, $J_{5/6}$ nicht ablesbar, 2 H, 5-H (dt) und 14-H (dq)), 4.30 - 4.40 (ddd, $J_{4/5}$ = 9.0 Hz, $J_{4/3}$ = 6.6 Hz, $J_{4/2}$ = 0.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.37 - 6.46 (dd, $J_{2/3}$ = 15.8 Hz, $J_{2/4}$ = 0.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.74 - 6.83 (dd, $J_{3/2}$ = 15.8 Hz, $J_{3/4}$ = 6.6 Hz, 1 H, 3-H). Zusätzliches Einstrahlen in das Signal bei 4.30 - 4.40 ergab bei 6.37 - 6.46 und 6.74 - 6.83 je ein Dublett und bei 2.63 - 2.80 ein überlagertes Signal aus einem Doppel-Quartett und einem Doppel-Dublett. Entkoppeln der Signale bei 2.63 - 2.80 rief bei 4.30 - 4.40 ein breites Dublett, bei 1.09 - 1.11 ein Singulett sowie weitere Veränderungen im Bereich von 0.99 - 1.63 hervor. -

$C_{23}H_{42}O_3Si$ (394.67) ber. C 70.00 H 10.73 Si 7.12
gef. C 70.15 H 10.58 Si 6.96

Anmerkung: Bei der Durchführung dieser Sequenz trat einmalig ein Nebenprodukt auf, dessen Mobilität sich nur gaschromatographisch, nicht aber dünnschichtchromatographisch von rac-94 merklich unterschied.



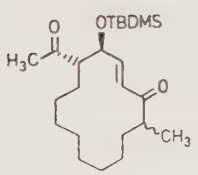
(97)

Dieser Verbindung ließ sich aufgrund der ermittelten Daten die obenstehende Struktur rac-97 zuordnen. Wegen ihres R_f-Wertes läßt sich die Bildung auf der Stufe der Methylierung ausschließen. Hier wurden Substanzen mit größerer Mobilität (R_f> 0.4) abgetrennt (rac-97: R_f = 0.55 im gleichen Laufmittel). Die Isolierung erfolgte mit der präp. HPLC (Isohexan/Ether = 10+1, 2 Kartuschen PrepPAK Silica/Waters, 0.1 l/min). - Schmp. 75 - 78°C (Methanol). - analytische HPLC: Isohexan/Ether = 10+1, Machery & Nagel Nucleosil 50-10, 254 nm, Refraktometer. - GC: 230°C. - DC: R_f = 0.39 (techn. Hexan/Essigester = 10+1), R_f = 0.55 (techn. Hexan/Essigester = 5+1). - IR (KBr): 2930 und 2855 (s, ges. C-H), 1699 (s, C=O ges. Keton), 1462 (s, $-CH_2-$), 1378 (s, CH_3-Def.), 1248 (s, $Si(CH_3)_2$), 1089 (s, Si-O-C), 830 und 771 cm^{-1} (s, Si-C). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.11 und 0.27 (zweimal s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.90 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.90 - 1.72 (m dabei d bei 1.10 - 1.13 (14-CH_3) und d bei 1.21 - 1.24 (15-CH_3), $J_{CH_3/14}$ = 7.1 Hz, $J_{CH_3/15}$ = 6.1 Hz, 23 H, 5-H bis 13-H, 14-CH_3 und 15-CH_3), 2.27 - 2.41 (ddq, J_{14/CH_3} = 6.1 Hz, $J_{14/13}$ = 11.0 Hz, $J_{14/13'}$ = 4.4 Hz, 1 H, 14-H), 2.45 - 2.60 (dd, $J_{2/2'}$ = 18.5 Hz, $J_{2/3}$ = 11.0 Hz, 1 H, 2-H), 2.61 - 2.73 (dd, $J_{2'/2}$ = 18.5 Hz, $J_{2'/3}$ = 5.0 Hz, 1 H, 2'-H), 3.86 - 3.98 (m, 2 H, 4-H und 15-H), 4.30 - 4.39 (dd, $J_{3/2}$ = 11.0 Hz, $J_{3/2'}$ = 5.0 Hz, 1 H, 3-H). Zusätzliche Einstrahlung

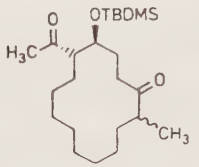
in die Signalgruppe bei 4.30 - 4.39 erzeugt bei 2.61 - 2.73 und bei 2.45 - 2.60 jeweils ein Dublett. Entkoppelt man bei 2.61 - 2.73 erhält man bei 2.45 - 2.60 und bei 4.30 - 4.39 je ein Dublett. Strahlt man in die Resonanzlinien bei 2.27 - 2.41 ein, so wird bei 1.10 - 1.13 zum Singulett vereinfacht. -

$C_{23}H_{44}O_3Si$ (396.69) ber. C 69.64 H 11.18 Si 7.08
gef. C 69.61 H 10.93 Si 7.09

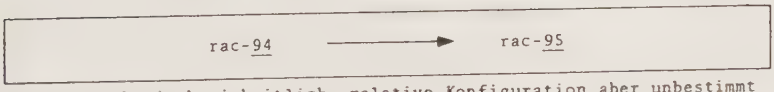
5.4.3.7. Darstellung von 5r-Acetyl-4t-(tert.-Butyldimethylsiloxy)-14ξ-methyl-cyclotetradecan-1-on (rac-95)



(94)*)



(95)*)



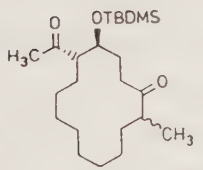
*) stereochemisch einheitlich, relative Konfiguration aber unbestimmt

Man löste 237 mg (0.6 mMol) des α,β-ungesättigten Ketons rac-94 in 10 ml Ethanol, versetzte mit 42 mg 10 proz. Palladium auf Aktivkohle und sorgte für eine Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck). Nach 5 h Schütteln bei einer Temperatur von 14°C war dünnschichtchromatographisch (techn. Hexan/Essigester = 10+1) kein Edukt mehr nachweisbar. Der Katalysator wurde abfiltriert, gründlich ausgewaschen und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Das

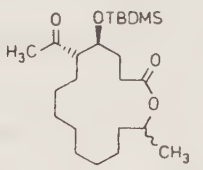
verbliebene, farblose Öl chromatographierte man an 25 g Kieselgel. Mit techn. Hexan/Essigester = 40+1 eluierte man 214.5 mg (90.0 %) des gesättigten Ketons rac-95. GC: 230°C. - DC: R_f = 0.41 (techn. Hexan/Essigester = 10+1), R_f = 0.20 (techn. Hexan/Essigester = 15+1). - IR (Film): 2920 und 2850 (s, ges. C-H), 1708 (s, C=O ges. Keton), 1462 (s, $-CH_2-$), 1361 (s, CH_3-Def.), 1259 (s, $Si(CH_3)_2$), 1068 (s, Si-O-C), 833 und 773 cm^{-1} (s, Si-C). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.03 und 0.08 (zweimal s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.88 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.97 - 1.92 (m dabei d bei 1.15 -1.18, $J_{CH_3/14}$ = 6.4 Hz, 21 H, 3-H, 6-H bis 13-H und 14-CH_3), 2.19 (s, 3 H, CH_3CO), 2.38 - 2.54 (überlagertes m und ddd, $J_{2/2'}$ = 18.4 Hz, $J_{2/3}$ = 9.6 Hz, $J_{2/3'}$ = 5.9 Hz, 2 H, 14-H (m) und 2-H (ddd)), 2.54 - 2.77 (teilweise überlagertes m und ddd, $J_{2'/2}$ = 18.4 Hz, $J_{2'/3'}$ = 9.8 Hz, $J_{2'/3}$ = 5.9 Hz, 2 H, 5-H (m) und 2'-H (ddd)), 3.98 - 4.07 (ddd als 7-Liniensignal, J = 8.3 Hz, J = 5.5 Hz, J = 2.7 Hz, 1 H, 4-H). -

$C_{23}H_{44}O_3Si$ (396.69) ber. C 69.64 H 11.18 Si 7.08
gef. C 69.76 H 11.08 Si 7.12

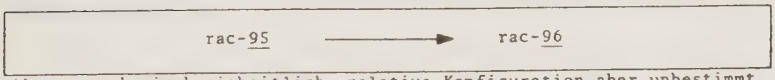
5.4.3.8. Darstellung von 6r-Acetyl-5t-(tert.-butyldimethylsiloxy)-15ξ-methyl-1-oxa-cyclopentadecan-2-on (rac-96)



(95)*)



(96)*)



*) stereochemisch einheitlich, relative Konfiguration aber unbestimmt

Zu 10 ml absolutem Methylenchlorid gab man nacheinander 225 mg (0.57 mMol) des gesättigten Ketons rac-95, 1.4 g (9.9 mMol) kristallwasserfreies Dinatriumhydrogenphosphat und 710 mg (3.5 mMol) 85 proz. meta-Chloroperoxybenzoesäure. Nachdem man für eine Argonatmosphäre gesorgt hatte, erhitzte man 4.5 h zum Rückfluß. Dabei verfolgte man den Fortgang der Reaktion am Gaschromatographen (230°C). Die erkaltete Reaktionsmischung gab man zu einer wäßrigen, gesättigten Natriumthiosulfatlösung, extrahierte die organische Phase zwei weitere Male mit dieser Lösung, schüttelte dann zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, einmal mit Wasser sowie einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung. Anschließend trocknete man über Magnesiumsulfat und dampfte i. Vak. ein. Zur Abtrennung polarer Bestandteile filtrierte man über 15 g Kieselgel (techn. Hexan/Essigester = 10+1). Die weitere Reinigung erfolgte mittels präp. HPLC (Isohexan/Ether = 10+0.6, 2 Kartuschen PrepPAK Si-

lica/Waters, 0.1 l/min). Abschließend filtrierte man über 15 g Kieselgel, wobei man zunächst mit techn. Hexan Rückstände des Isohexans, dann mit techn. Hexan/Essigester = 10+1 die Substanz eluierte. Man erhielt so 144 mg (61.5 %) des erwünschten Laktons rac-96. - analytische HPLC: Isohexan/Ether = 10+0.6, Machery & Nagel Nucleosil 100-10, 254 nm, Refraktometer. - GC: 230°C. - DC: R_f = 0.47 (techn. Hexan/Essigester = 10+1). - IR (Film): 2930 und 2855 (s, ges. C-H), 1730 und 1699 (s bzw. m, C=O ges. Lakton und C=O ges. Keton), 1462 (m, $-CH_2-$), 1373 (m, CH_3-Def.), 1251 (m, $Si(CH_3)_2$), 1205 (m, C-O Lakton), 1080 (s, Si-O-C), 833 und 774 cm^{-1} (s, Si-C); IR (CCl_4): 2930 und 2860 (s, ges. C-H), 1729 (s, C=O ges. Lakton), 1720 und 1699 (m, C=O ges. Keton), 1461 (m, $-CH_2-$), 1375 (m, CH_3-Def.), 1252 (m, $Si(CH_3)_2$), 1208 (s, C-O Lakton), 1083 (s, Si-O-C), 838 cm^{-1} (s, Si-C). - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz): δ = 0.06 und 0.12 (zweimal s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.88 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 1.12 - 1.77 (m dabei d bei 1.19 - 1.21, $J_{CH_3/15}$ = 6.3 Hz, 20 H, 4-H, 7-H bis 14-H und 15-CH_3), 1.95 - 2.10 (m, 1 H, 4'-H), 2.17 (s, 3 H, CH_3CO), 2.31 - 2.43 (dt, $J_{3/3'}$ = 17.3 Hz, $J_{3/4}$ = 6.5 Hz, 1 H, 3-H), 2.43 - 2.63 (teilweise überlagertes ddd und dt, $J_{3'/3}$ = 17.3 Hz, $J_{3'/4'}$ = 8.8 Hz, $J_{3'/4}$ = 6.5 Hz, $J_{6/5}$ = $J_{6/7}$ = 5.6 Hz, $J_{6/7'}$ = 8.7 Hz, 2 H, 3'-H (ddd) und 6-H (dt)), 3.89 - 3.98 (ddd als 7-Liniensignal, $J_{5/6}$ = 5.6 Hz, $J_{5/4}$ = 8.0 Hz, $J_{5/4'}$ = 3.3 Hz, 1 H, 5-H), 4.94 - 5.06 (m, 1 H, 15-H). Zusätzliches Einstrahlen in das Signal bei 4.94 - 5.06 vereinfachte das Dublett bei 1.19 - 1.21 zum Singulett und führte zu Veränderungen in der aliphatischen Region um 1.45 - 1.60. Entkopplung bei 3.89 - 3.98

führte bei 2.55 - 2.63 (6-H) zu einem Doppel-Dublett und bei 1.95 - 2.10 zu einer starken sowie bei 1.60 - 1.77 zu einer deutlichen Vereinfachung. Selektive Entkopplung des Doppel-Tripletts bei 2.55 - 2.63 rief bei 3.89 - 3.98 ein Doppel-Dublett und Veränderungen bei 1.45 - 1.60 hervor. Und Einstrahlung in das Multiplett bei 1.95 - 2.10 sorgte für ein Doppel-Dublett bei 3.89 - 3.98 und zwei weitere bei 2.31 - 2.55. Außerdem beobachtete man starke Veränderungen bei 1.60 - 1.77. -

$C_{23}H_{44}O_4Si$ (412.69) ber. C 66.94 H 10.75 Si 6.81
gef. C 67.09 H 10.54 Si 6.90

Anmerkung: Auf der DC-Platte ist rac-96 weder im Fluotestgerät noch in der Jodkammer gut sichtbar.

LITERATURVERZEICHNIS

1) 1a) J. Kossanyi, Pure Appl. Chem. 51, 181 (1979)
1b) S. Blechert, Nachr. Chem., Tech. Lab. 28, 883 (1980)
1c) P.G. Sammes, Synthesis 1970, 636

2) G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, F. Adam, H. Baier, G. Frank und G. Dürner, Liebigs Ann. Chem. 1982, 1999

3) G. Quinkert, Angew. Chem. 84, 1157 (1972)

4) G. Wess, Dissertation, Universität Frankfurt/Main, 1982

5) G. Quinkert, K.R. Schmieder, G. Dürner, K. Hache, A. Stegk und D.H.R. Barton, Chem. Ber. 110, 3582 (1977)

6) G. Fischer, Dissertation, Universität Frankfurt/Main, 1983

7) 7a) K.H. Michel und M.M. Hoehn, U.S. Patent 3,883,561; 1975
7b) K.H. Michel und M.M. Hoehn, U.S. Patent 3,932,219; 1976
7c) K.H. Michel und M.M. Hoehn, U.S. Patent 3,954,972; 1976
7d) K.H. Michel, P.V. Demarco und R. Nagarajan, J. Antibiotics 30, 571 (1977)

8) 8a) T.A. Hase und E.-L. Nylund, Tetrahedron Lett. 1979, 2633
8b) T.A. Hase und E.-L. Nylund, Finn. Chem. Lett. 1979, 24

9) T. Kurihara, Y. Nakajima und O. Mitsunobu, Tetrahedron Lett. 1976, 2455

10) M. Asaoka, N. Yanagida und H. Takei, Tetrahedron Lett. 21, 4611 (1980)

11) M. Asaoka, M. Abe, T. Mukuta und H. Takei, Chem. Lett. 1982, 215

12) H. Vorbrüggen und K. Krolikiewicz, Angew. Chem. 89, 914 (1977)

13) M. Asaoka, T. Mukuta und H. Takei, Tetrahedron Lett. 22, 735 (1981)

14) R.H. Wollenberg und S.J. Miller, Tetrahedron Lett. 1978, 3219

15) B.M. Trost und S.J. Brickner, J. Am. Chem. Soc. 105, 568 (1983)

16) Über den Verbleib des cis-Anteils aus rac-18 machen die Autoren keine Angaben.

17) T. Fujisawa, N. Okada, M. Takeuchi und T. Sato, Chem. Lett. 1983, 1271

18) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki und M. Yamaguchi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 52, 1989 (1979)

19) s. Lit. 22)

20) 20a) G. Büchi, W.D. MacLeod und J. Padilla, J. Am. Chem. Soc. 86, 4438 (1964)
20b) M. Dobler, J.D. Dunitz, B. Gubler, H.P. Weber, G. Büchi und J. Padilla, Proc. Chem. Soc. 1963, 383

21) 21a) K. Tatsuta, A. Nakagawa, S. Maniwa und M. Kinoshita, Tetrahedron Lett. 21, 1479 (1980)
21b) K. Tatsuta, A. Nakagawa, S. Maniwa, Y. Amemiya und M. Kinoshita, Nippon Kagaku Kaishi 1981, 762

22) K. Tatsuta, Y. Amemiya, Y. Kanemura und M. Kinoshita, Bull. Chem.Soc. Jpn. 55, 3248 (1982)

23) W.D. Celmer, Pure Appl. Chem. 28, 413 (1971)

24) 24a) E. Fischer, Chem. Ber. 49, 88 (1916)
24b) E. Fischer und H. Noth, Chem. Ber. 51, 312 (1918)
24c) E.J. Reist, R.R. Spencer und B.R. Baker, J. Org. Chem. 23, 1757 (1958)

24d) E.J. Hedgley, O. Mérész und W.G. Overend, J. Chem. Soc. 1967, 888

24e) B.T. Lawton, W.A. Szarek und J.K.N. Jones, Carbohydr. Res. 14, 255 (1970)

24f) H. Paulsen, B. Sumfleth und H. Redlich, Chem. Ber. 109, 1362 (1976)

25) 500 g Cyclododecanon kosten DM 50.70

1 g Cyclotridecanon kostet DM 69.70

Quelle: Janssen Chimica 1983-1984

26) K.C. Nicolaou, S.P. Seitz und M.R. Pavia, J. Am. Chem. Soc. 103, 1222 (1981)

27) s. Lit. 72)

28) V.B. Bierling, K. Kirchke und H. Oberender, J. Prakt. Chem. 314, 170 (1972)

29) H.J. Reich, J. M. Renga und I.L. Reich, J. Am. Chem. Soc. 97, 5434 (1975) und dort zitierte Lit.

30) s. Lit. zu Abschnitt 2.2.

31) 31a) V. Prelog und K. Wiesner, Helv. Chim. Acta 30, 1465 (1947)

31b) V. Prelog, K. Wiesner, W. Ingold und O. Häflinger, Helv. Chim. Acta 31, 1325 (1948)

32) 32a) H. Nozaki, H. Yamamoto und T. Mori, Can. J. Chem. 47, 1107 (1969)

32b) T. Hiyama, Y. Ozaki und H. Nozaki, Tetrahedron 30, 2661 (1974)

32c) T. Hiyama, Y. Ozaki und H. Nozaki, Chem. Lett. 1972, 963

33) B.A. McAndrew und S.W. Russell, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1975, 1172

34) F. Effenberger, K.-H. Schönwälder und J.J. Stezowski, Angew. Chem. 94, 863 (1982)

35) M. Karpf und A.S. Dreiding, Helv. Chim. Acta 59, 1226 (1976)

36) S. Hirano, H. Hara, T. Hiyama, S. Fujita und H. Nozaki, Tetrahedron 31, 2219 (1975)

37) L.I. Zakharkin und V.V. Guseva, Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim. 1976, 214 bzw. Bull. Acad. Sci. USSR-Div. Chem. Sci. 1976, 207

38) C. Wakselman, Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 3763

39) I. Fleming und M.H. Karger, J. Chem. Soc (C) 1967, 226

40) 40a) R.N. Schut und T.M.H. Liu, J. Org. Chem. 30, 2845 (1965)
40b) A. Vernot und G. Adrian, Tetrahedron Lett. 1972, 4663
40c) einen guten Überblick gibt P.W. Hickmott, Tetrahedron 38, 1975 und 3363 (1983)

41) 41a) G. Opitz und I. Löschmann, Angew. Chem. 72, 523 (1960)
41b) G. Opitz und H. Holtmann, Liebigs Ann. Chem. 684, 79 (1965)

42) 42a) F.P. Colonna, S. Fatutta, A. Risaliti und C. Russo, J. Chem. Soc. (C) 1970, 2377
42b) A. Risaliti, E. Valentin und M. Forchiassin, Chem. Commun. 1969, 233

43) P.A. Wehrli, R.I. Fryer, F. Pigott und G. Silverman, J. Org. Chem. 37, 2340 (1972)

44) 44a) F. Wessely und F. Sinwel, Monatsh. Chem. 81, 1055 (1950)
44b) F. Wessely, E. Zbiral und H. Sturm, Chem. Ber. 93, 2840 (1960)

44c) H. Budzikiewicz, G. Schmidt, P. Stockhammer und F. Wessely, Monatsh. Chem. 90, 609 (1959)

45) W.A. Bubb und S. Sternhell, Tetrahedron Lett. 1970, 4499

46) M. Karpf und A.S. Dreiding, Helv. Chim. Acta 58, 2409 (1975)

47) 47a) H. Taguchi, H. Yamamoto und H. Nozaki, J. Am. Chem. Soc. 96, 6510 (1974)

47b) H. Taguchi, H. Yamamoto und H. Nozaki, Bull. Chem. Soc. Jpn. 50, 1588 und 1592 (1977)

48) 48a) N. Hashimoto, T. Aoyama und T. Shioiri, Tetrahedron Lett. 21, 4619 (1980)

48b) N. Hashimoto, T. Aoyama, T. Shioiri, Chem. Pharm. Bull. 30, 119 (1982)

48c) S. Mori, J. Sakai, T. Aoyama und T. Shioiri, Chem. Pharm. Bull. 30, 3380 (1982)

49) D.A. Evans, G.L. Carroll undL.K. Truesdale, J. Org. Chem. 39, 914 (1974)

50) P.A.S. Smith und D.R. Baer, Org. React. 11, 157 (1960)

51) 51a) S. Hünig und G. Wehner, Synthesis 1979, 522

51b) J.K. Rasmussen und S.M. Heilmann, Synthesis 1979, 523

51c) M.T. Reetz und J. Chatzhosifidis, Synthesis 1982, 330

52) 52a) F. Duboudin, P. Cazeau, F. Moulines und O. Laporte, Synthesis 1982, 212

52b) J.K. Rasmussen und S.M. Heilmann, Synthesis 1978, 219

53) 53a) Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie Bd. 7/2b, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1976, S. 1862 ff.

53b) J. Heiss, M. Bauer und E. Müller, Chem. Ber. 103, 463 (1970)

54) 54a) Y.-M. Saunier, R. Danion-Bougot, D. Danion und R. Carrié, J. Chem. Res. (M) 1978, 5116

54b) L.-F. Tietze und T. Eicher: Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum, Thieme, Stuttgart 1981, S. 210 ff.

55) J. Casanova und B. Waegell, Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 1295

56) R. Greenwald, M. Chaykovsky und E.J. Corey, J. Org. Chem. 28, 1128 (1963)

57) V. van Rheenan, R.C. Kelly und D.Y. Cha, Tetrahedron Lett. 1976, 1973

58) E.J. Corey, M. Ohno, R.B. Mitra und P.A. Vatakencherry, J. Am. Chem. Soc. 86, 478 (1964)

59) H. Schroth, Dissertation, Universität Frankfurt/Main, 1979

60) 60a) G. Quinkert, F. Cech, E. Kleiner und D. Rehm, Angew. Chem. 91, 585 (1979)

60b) G. Quinkert, Pure Appl. Chem. 33, 285 (1973)

61) 61a) G. Wiech, Dissertation, Universität Frankfurt/Main, 1979

61b) E. Kleiner, Dissertation, Universität Frankfurt/Main, 1979

61c) C. Schudok, Dissertation, Universität Frankfurt/Main 1980

61d) B.-J. Freitag, Dissertation, Universität Frankfurt/Main, 1983

62) C. Reichardt, Angew. Chem. 91, 119 (1979)

63) H. Jakob, Teil der geplanten Dissertation

64) P. Nagler, Teil der geplanten Dissertation

65) H. Mauser, Z. Naturforsch. B23, 1025 (1968)

66) s. Lit. 3)

67) R. Weissert, Dissertation Universität Frankfurt/Main, 1982 und die darin zit. Lit.

68) N. Ikota und B. Ganem, J. Am. Chem. Soc. 100, 351 (1978)

69) E.D. Mihelich, K. Daniels und D.J. Eickhoff, J. Am. Chem. Soc. 103, 7690 (1981)

70) H.B. Henbest, Proc. Chem. Soc. 1963, 159

71) T.J. Batterham in E.C. Taylor und A. Weissberger: NMR Spectra of Simple Heterocycles, Wiley-Interscience, 1973, S. 365 ff.

72) E.J. Corey und A. Ventkateswarlu, J. Am. Chem. Soc. 94, 6190 (1972)

73) R. Sterzycki, Synthesis 1979, 724

74) C.H. Heathcock, E.T. Jarri und T. Rosen, Tetrahedron Lett. 25, 243 (1984)

75) J. Dale, Acta Chem. Scand. 27, 1115, 1130 und 1149 (1973)

76) P. Groth, Acta Chem. Scand. Ser. A 28, 294 (1974)

77) 77a) F.A.L. Anet und T.N. Rawdah, J. Am. Chem. Soc. 100, 7166 und 7810 (1978)

77b) F.A.L. Anet und A.K. Cheng, ebenda 97, 2420 (1975)

77c) N.L. Allinger, Tetrahedron 36, 859 (1980)

78) W.C. Still und I. Galynker, Tetrahedron 37, 3981 (1981)

79) W.C. Still in H. Nozaki: Current Trends in Organic Synthesis, Pergamon Press, 1983, S. 233 ff.

80) H. Ogura, K. Furuhata, H. Kuwano und M. Suzuki, Tetrahedron 37, Suppl. Nr. 1, 165 (1981)

81) S.K. Chaudhary und O. Hernandez, Tetrahedron Lett. 1979, 95

82) S.K. Chaudhary und O. Hernandez, Tetrahedron Lett. 1979, 99

83) A. Baeyer und V. Villiger, Chem. Ber. 32, 3625 (1899)

84) C.H. Hassall, Org. React. 9, 73 (1957)

85) Eine computerunterstützte Fernrecherche in maschinenlesbaren CAS-Diensten vom 31. Jan. 1981 ergab fast 250 Zitatstellen für den Zeitraum von 1967 bis 1980

86) 86a) S. Matsubara, K. Takai und H. Nozaki, Bull. Chem. Soc. Jpn. 56, 2029 (1983)

86b) M. Suzuki, H. Takada und R. Noyori, J. Org. Chem. 47, 902 (1982)

86c) P.A. Grieco, Y. Yokoyama, S. Gilman und Y. Ohfune, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 870

86d) W.H. Rastetter, T.J. Richard und M.D. Lewis, J. Org. Chem. 43, 3163 (1978)

86e) P.F. Hudrlik, A.M. Hudrlik, G. Nagendrappa, T. Yimenu, E.T. Zellers und E. Chin, J. Am. Chem. Soc. 102, 6896 (1980)

87) 87a) G.R. Krow, Tetrahedron 37, 2697 (1981)

87b) P.A. Grieco, T. Oguri und S. Gilman, J. Am. Chem. Soc. 102, 5886 (1980)

87c) C.C. Howard, R.F. Newton, D.P. Reynolds, A.H. Wadsworth, D.R. Kelly und S.M. Roberts, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1980, 852

88) 88a) J.P. Genet und P. Kahn, Tetrahedron Lett. 21, 1521 (1980)

88b) R. Kaiser und D. Lamparsky, Helv. Chim. Acta 61, 2671 (1978)

88c) W.H. Kruizinga und R.M. Kellogg, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 286

89) 89a) K.C. Nicolaou, Tetrahedron 33, 683 (1977)
89b) T.G. Back, Tetrahedron 33, 3041 (1977)

90) 90a) E.J. Corey, S. Kim, S.-E. Yoo, K.C. Nicolaou, L.S. Melvin, D.J. Brunelle, J.R. Falck, E.J. Trybulski, R. Lett und P.W. Scheldrake, J. Am. Chem. Soc. 100, 4620 (1978)
90b) G. Magnusson, Tetrahedron 34, 1385 (1978)
90c) P.A. Grieco, Y. Ohfune, Y. Yokoyama und W. Owens, J. Am. Chem. Soc. 101, 4749 (1979)
90d) D. Takaoka, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1979, 2711

91) 91a) M. Binder und C. Tamm, Helv. Chim. Acta 56, 966 (1973)
91b) M. Montury und J. Gore, Tetrahedron 33, 2819 (1977)

92) 92a) S.-F. Lee, M. Edgar, C.S. Pak, G. Barth und C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. 102, 4784 (1980)
92b) F. Delay und G. Ohloff, Helv. Chim. Acta 62, 2168 (1979)

93) J.C. Collins und W.W. Hess, Org. Synth. 52, 5 (1972)

94) 94a) B. Weidmann und D. Seebach, Helv. Chim. Acta 63, 2451 (1980)
94b) M.T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann und R. Peter, Angew. Chem. 92, 1044 (1980)
94c) K. Clauß, Liebigs Ann. Chem. 711, 19 (1968)

95) 95a) M.T. Reetz, Top. Curr. Chem. 106, 1 (1982)
95b) D. Seebach, B. Weidmann und 1. Widler in R. Scheffold: Modern Synthetic Methods Vol. 3, Salle+Sauerländer, Frankfurt/Main, 1983, S. 217

96) H. Köster und N.D. Sinha, Tetrahedron Lett. 23, 2641 (1982)

97) V. Kohli, H. Blöcker und H. Köster, Tetrahedron Lett. 21, 2683 (1980)

98) M.D. Matteucci und M.H. Caruthers, Tetrahedron Lett. 21, 3243 (1980)

99) R.W. Ratcliffe, Org. Synth. 55, 84 (1976)

100) 100a) W.D. Emmons und G.B. Lucas, J. Am. Chem. Soc. 77, 2287 (1955)

100b) B.A. Pearlman, ebenda 101, 6398 (1979)

100c) N. Nakamura und K. Sakai, Tetrahedron Lett. 1978, 1549

100d) A.H. Andrist, R.M. Agnello und D.C. Wolfe, J. Org. Chem. 43, 3422 (1978)

100e) K. Inoue und K. Sakai, Tetrahedron Lett. 1977, 4036

101) Der angegebene Schmp. wurde für 15-(4-Morpholinyl)-bicyclo-{9.3.1}pentadec-1(15)-en-12-ol ermittelt.

102) G. Quinkert, H. Englert, F. Cech, A. Stegk, E. Haupt, D. Leibfritz und D. Rehm, Chem. Ber. 112, 310 (1979)

103) G. Quinkert, M. Finke, J. Palmowski und W.-W. Wiersdorf, Mol. Photochem. 1, 433 (1969)

104) hergestellt aus Diazald® (Aldrich), Gehaltsbestimmung nach F. Arndt, Org. Synth. 2, 165 (1943)

105) W.C. Still, M. Kahn und A. Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923 (1978)

106) In alle Umsetzungen zu den Laktonen rac-88 und rac-96 (s. Schemata 30 und 33) wurden Substanzen mit einheitlicher relativer Konfiguration eingesetzt. Die in den Formelbildern fehlende Differenzierung der Konfiguration des methylsubstituierten Zentrums C-14 ist eine Folge der offenstehenden Zuordnung, nicht der Verwendung eines Isomerengemisches.

107) Die Bezeichnung technisches Hexan wird für ein Isomerengemisch verwendet.

REGISTRIERNUMMERNVERZEICHNIS

Registriernummern der im experimentellen Teil beschriebenen Verbindungen, sofern sie von Chemical Abstracts bereits erfaßt wurden:

43	:	830-13-7
44	:	3725-39-1
rac-46 *)	:	58825-66-4
rac-47	:	58825-67-5
rac-48	:	38422-44-5
49	:	38660-82-1
rac-51	:	38422-43-4
56	:	832-10-0
57	:	32400-07-0
60	:	58643-68-8

*) Die angegebene Registriernummer steht nur für eines der beiden Isomeren von rac-46 (vgl. Lit. [101]).

Meine akademischen Lehrer waren:

Prof. Dr. H. Bock, Prof. Dr. H. Fritz, Prof. Dr. H. Hartmann, Prof. Dr. K. Hensen, Prof. Dr. H. Kelm, Prof. Dr. H. Kessler, Prof. Dr. W. Martienssen, Priv. Doz. Dr. F.-P. Montforts, Prof. Dr. Dr. E. Mutschler, Prof. Dr. L. Papula, Prof. Dr. G. Quinkert, Prof. Dr. D. Rehm, Prof. Dr. E. Reinsch, Prof. Dr. W. Ried, Prof. Dr. H.W. Roesky, Prof. Dr. W. Sterzel, Prof. Dr. W.-D. Stohrer und Prof. Dr. M. Trömel.

LEBENSLAUF

1. Oktober 1956	Geboren in Blaubeuren Krs. Ulm/Do. als Sohn der Eheleute Josef Wagner und Helma Wagner, geb. Seipp
1963 - 1966	Grundschule in Schelklingen Krs. Ehingen (Baden-Württemberg) und Robert-Schumann-Schule in Frankfurt/Main
1966 - 1972	Geschwister-Scholl-Schule in Frankfurt/Main (Realschule)
1972 - 1975	Liebig-Gymnasium in Frankfurt/Main
Mai 1975	Abitur im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig
Juli 1975 - September 1976	Ableistung des Wehrdienstes
Oktober 1976	Beginn des Chemiestudiums an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main
Oktober 1978	Diplomchemiker-Vorprüfung
April 1980	Diplomchemiker-Hauptprüfung
April 1980 - Oktober 1980	Anfertigung der Diplomarbeit unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. G. Quinkert
November 1980 - Februar 1984	Anfertigung der vorliegenden Arbeit ebenfalls unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. G. Quinkert

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353